

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1927-1928 N° 30

TRAVAIL de la CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
de M. le Professeur MOURIQUAND

Les FIXATEURS du CALCIUM chez l'ENFANT

ETUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeanne SCHOEN

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

Née le 9 Février 1899 à CALUIRE (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

LES FIXATEURS DU CALCIUM CHEZ L'ENFANT
• ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1927-1928 N° 30

TRAVAIL de la CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
de M. le Professeur MOURIQUAND

Les FIXATEURS du CALCIUM chez l'ENFANT

ETUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeanne SCHOEN

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

Née le 9 Février 1899 à CALUIRE (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histologie naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	X.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	X.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	Etienne MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
	SAVY.
	LEULIER.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— Prépédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL.
— Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	DUNET.	DUFOURT.
TRILLAT.	FAVRE.	CHALIER (André).	GABRIELLE.
SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	RHENTER.	NOEL.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	MAZEL.	CHEVALLIER.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	SANTY.	DUMAS.	WERTHEIMER.
		DEVIC.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE



MM. MOURIQUAND, président ; LEULIER, assesseur
TRILLAT et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOURIQUAND

*Professeur de Clinique médicale infantile,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Nous avons eu l'honneur d'être son externe, puis son interne, et nous avons pu profiter, au cours de ces semestres fructueux, de son enseignement clinique clair et précis. Il a bien voulu nous confier ce travail, au cours duquel il nous a prodigué son aide et ses conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

*Professeur de pharmacologie à la Faculté,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Il a bien voulu se charger des nombreux dosages que comporte ce travail. Nous le remercions très vivement de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être parmi nos juges.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

Accoucheur des Hôpitaux.

En témoignage de vive gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, et pour l'excellent semestre passé dans son service à la maternité de la Croix-Rousse.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHALIER

Médecin des Hôpitaux.

Nous n'oublierons jamais le semestre passé dans son service, semestre qui compte parmi les meilleurs de notre internat. Il fut pour nous plus qu'un Maître, et nous donna à maintes reprises des preuves de son inlassable bonté. Nous ne saurions lui exprimer en quelques mots toute notre reconnaissance et notre respectueuse affection.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

*Professeur de Clinique dermatologique,
Officier de la Légion d'honneur.*

Nous avons eu l'honneur de faire dans son service notre dernier semestre d'internat. Nous sommes particulièrement heureuse d'avoir pu profiter de son enseignement clinique, et apprécier sa grande bonté. Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL COURMONT

*Professeur d'hygiène à la Faculté,
Officier de la Légion d'honneur.*

Il nous a fait l'honneur de nous accepter dans ses services de l'Institut bactériologique. Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATE

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a accueillie au laboratoire de sérologie avec la plus grande bienveillance. Qu'il soit assuré de toute notre gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Professeur VILLARD.

M. le Docteur BRETTE.

EXTERNAT

M. le Professeur Agrégé DUMAS.

M. le Professeur PATEL.

M. le Professeur FROMENT.

M. le Professeur WEILL (*in memoriam*).

M. le Professeur MOURIQUAND.

M. le Docteur GALLAVARDIN.

INTERNAT

M. le Professeur Agrégé LAROYENNE.

M. le Docteur BONNAMOUR.

M. le Professeur Agrégé COTTE.

M. le Professeur Agrégé CHALIER.

M. le Professeur Agrégé TRILLAT.

M. le Docteur GARDÈRE.

M. le Professeur NOVÉ-JOSSERAND.

M. le Professeur VILLARD.

M. le Professeur VORON.

M. le Professeur MOURIQUAND.

M. le Professeur NICOLAS.

Avant-Propos

C'est au cours du semestre d'internat passé dans son service que notre Maître, M. le Professeur *Mouriquand*, nous a donné l'idée de ce travail. Nous avons eu pendant un an l'honneur d'être associée aux recherches poursuivies dans son laboratoire depuis plusieurs années sur le rachitisme expérimental. C'est le résultat de ces années de recherches que nous apportons ici. A côté de certains faits déjà solidement établis, comme l'action des rayons ultra-violet et de l'huile de foie de morue, qui a été une fois de plus confirmée, nous croyons apporter quelques faits nouveaux. Sans aucune idée préconçue, nous avons recherché si les nombreux produits opothérapiques figurant actuellement dans la liste des fixateurs du calcium, avaient une action sur le rachitisme expérimental. Nos résultats, on le verra, n'ont pas été très encourageants. En ce qui concerne l'adrénaline, elle nous a même paru avoir une action décalcifiante. Par contre le lait irradié nous a donné, aussi bien en clinique que dans le rachitisme expérimental, d'excellents résultats.

Le plan de ce travail est le suivant : Dans un premier chapitre, nous rappelons brièvement l'histoire du rachitisme expérimental, et donnons la technique de nos expériences.

Puis, après avoir rappelé les faits qui montrent l'inefficacité des sels calciques, nous passons en revue les divers agents proposés comme fixateurs du calcium :

1) Les glandes endocrines :

Adrénaline et extraits surrénaux;

Parathyroïde;

Thyroïde;

Ovaire, Thymus, etc.

2) Les vitamines et l'huile de foie de morue :

Ses succédanés.

3) La lumière :

Rayons ultra-violets;

Lumière de Wood;

Rayons infra-rouges;

Aliments irradiés.

Nous étudions ensuite l'action des anti-fixateurs : phosphate de soude, iodure de potassium, acides, strontium, arsenic.

Enfin, après un bref exposé des théories de la calcification, nous terminons par quelques considérations sur les applications pratiques de ces faits expérimentaux.

Si ce travail peut apporter quelques faits précis et contribuer en quelque mesure à résoudre le problème délicat de la fixation du calcium, nous n'au-

rons joué dans cette œuvre qu'un rôle bien modeste. Notre Maître, M. le Professeur *Mouriquand*, a été plus que l'inspirateur de ce travail, tout le mérite lui en revient. Il nous a initiée à la technique expérimentale, et nous a guidée chaque jour dans la conduite de ces recherches, nous prodiguant les conseils de sa grande expérience, avec sa bienveillance coutumière. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

C'est à M. le Professeur *Leulier* que nous sommes redevable des nombreuses analyses chimiques qui complètent nos observations. Avec une patience qui ne s'est jamais démentie et une bonne humeur inaltérable, il a bien voulu doser les cendres et le phosphore des innombrables os de rats que nous lui avons apportés. Ces dosages minutieux représentent une somme de travail considérable. Mais les résultats précis qu'ils apportent sont du plus grand intérêt. Que M. le Professeur *Leulier* veuille bien accepter l'assurance de notre vive gratitude.

Les examens histologiques ont été pratiqués par M. le Docteur *Bernheim*, chef de clinique médicale infantile à la Faculté : nous l'en remercions très vivement et l'assurons de nos sentiments amicaux.

Enfin, nous remercions M. le Professeur *Policard*, qui nous a donné des indications bibliographiques, et M. le Docteur *Péhu* qui a bien voulu s'intéresser à ce travail, et a très aimablement mis sa bibliothèque à notre disposition.

LES FIXATEURS DU CALCIUM CHEZ L'ENFANT

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Introduction

Les rôles du calcium dans l'organisme sont aussi nombreux qu'importants, et l'étude de son métabolisme intéresse aussi bien le physiologiste que le clinicien. Nous empruntons la page suivante à M. Mouriquand :

« Le calcium existe dans l'organisme sous plusieurs formes : 1° la chaux minérale insoluble, qui en constitue, la majeure partie (1.400 grammes environ pour un adulte); 2° les combinaisons organiques où le calcium est dissimulé et uni intimement à la matière protéique (3 gr.); 3° la chaux semi-organique (11 gr.) faiblement combinée sous la forme de saccharate ou d'albuminate de chaux; 4° la chaux minérale dissoute sous forme de sels solubles (bicarbonate, phosphate, etc.); 5° le calcium ionisé bivalent. Les quatre dernières formes sont maintenues à un chiffre constant par un mécanisme régulateur de la chaux indispensable aux processus vitaux.

La plus grande partie de la chaux est contenue dans le squelette, mais elle existe dans les parties

molles et les humeurs. Dans le sang, le taux du calcium est de 120 milligrammes de CaO pour 1.000 cmc. environ.

Les aliments qui apportent la chaux à l'organisme sont principalement le lait, les légumes, les céréales et l'eau de boisson.

La plupart des sels de calcium sont transformés dans l'estomac en chlorure (combinaison avec HCl). Dans l'intestin, les sels de calcium dissous se précipitent sous forme de sels alcalins (carbonate et phosphate de calcium).

L'élimination se fait à la fois par les matières fécales (59 %) et par les urines (41 %). L'alimentation végétale augmente l'excrétion intestinale. L'alimentation animale augmente l'excrétion rénale. L'élimination totale quotidienne est de 0 gr. 20 à 0 gr. 50. Gautier estimait même à 0 gr. 80 les besoins journaliers de l'organisme en CaO . Les organismes en état de croissance ont proportionnellement besoin de quantités beaucoup plus considérables que les organismes adultes en état d'équilibre.

Le calcium a surtout un rôle plastique. Il intervient au premier chef dans la formation du squelette (la carence calcique aboutit soit au rachitisme, soit, mieux, à l'ostéoporose). Mais il remplit d'autres fonctions de haute importance. Il participe à la coagulation du sang qui ne peut se produire en l'absence de sels de chaux. Il est anti-hémolytique.

Il joue un rôle modérateur (Loeb) vis-à-vis du système neuro-musculaire en général. La diminution du

calcium dans les muscles d'un animal provoque des tremblements fibrillaires et des contractions.

La présence du calcium (Busquet, Pachon) est la condition chimique indispensable du fonctionnement de l'appareil nerveux modérateur du cœur.

Son pouvoir diastasique a été établi par Delezenne qui a montré qu'une quantité convenable de sels de calcium était capable d'activer un suc pancréatique inactif. Mellanby et Woolly ont noté les pouvoirs protecteurs des sels de calcium pour l'entérokinase et la trypsine.

Le calcium stimule les processus nutritifs généraux et de ce fait inhibe certains phénomènes inflammatoires, favorise l'immunité, et aurait même (Loeb) une action anti-toxique directe. Il semble favoriser l'immunité anti-tuberculeuse.

Au point de vue fonctionnel le calcium dans l'organisme humain se présente sous la forme de calcium passif précipité (dans les os, les dents, les tissus solides). Ce calcium constitue les 98 % du calcium total. Il se présente aussi sous la forme de calcium actif, peut-être colloïdal, abondant dans les noyaux cellulaires, dans le cerveau, le système nerveux, les glandes, les muscles.

En cas d'apport alimentaire insuffisant en calcium, le calcium osseux se mobilise d'abord pour fournir aux autres tissus le calcium actif qui leur est indispensable. De ce fait, le calcium actif reste longtemps à un taux constant, le calcium passif diminuant progressivement.

Si l'inanition se prolonge, la décalcification se fait

sentir sur le système nerveux, les muscles, le sang, les glandes et les troubles d'hypocalcémie éclatent alors. » (Mouriquand : Dystrophies calciques.)

Il est donc indispensable de maintenir le calcium dans l'organisme à un taux suffisant. Mais il ne suffit pas pour cela d'augmenter l'apport calcique alimentaire, il faut encore que l'organisme soit capable de retenir le calcium fourni. Il en est souvent incapable, dans certains états pathologiques, comme le rachitisme, la tuberculose, et certaines carences, facteurs de déséquilibre alimentaire, comme les ostéopathies de guerre.

C'était là l'erreur des auteurs classiques qui, à la suite de Robin et de Ferrier, sous prétexte de recalifier les tuberculeux, leur imposaient un régime riche en calcium mais pauvre en graisses et en vitamines. C'était aussi celle des « ligues du calcium » qui prétendaient lutter contre les ostéopathies de famine en Allemagne. Peine perdue ! Il faut autre chose pour que le calcium ingéré soit utilisé. *La fixation du calcium par l'organisme demande l'intervention d'un fixateur physique ou chimique agissant à la façon d'un mordant ou d'un catalyseur.* En effet, les innombrables travaux qui ont paru depuis une dizaine d'années sur le rachitisme en France et à l'étranger, s'accordent à admettre que le trouble de la calcification osseuse qui le caractérise n'est pas dû à l'insuffisance d'apport calcique, mais au fait que pour une raison ou pour une autre *le tissu osseux est devenu incapable de fixer le calcium.*

L'étude du métabolisme calcique et des divers fac-

teurs susceptibles de l'influencer est donc d'un intérêt pratique considérable.

De nombreux fixateurs du calcium ont été proposés par les thérapeutes. Jusqu'ici la preuve de leur action a surtout été demandée à des résultats cliniques, dont quelques-uns sont probants, mais la plupart contestables. Le temps n'est plus où l'on pouvait se contenter, comme Ferrier, d'apprécier le degré de calcification en plaçant le malade dans un bain pour juger de la facilité avec laquelle il surnage! Une technique plus précise est de rigueur.

La première méthode utilisable est la *méthode des bilans*. Elle consiste à doser rigoureusement tout le calcium des ingesta et des excréta. On ne saurait aboutir à des résultats valables en se basant uniquement, comme l'ont fait Sergent et ses élèves, sur la calciurie, en négligeant entièrement le calcium fécal. Au contraire, en étudiant parallèlement la quantité de chaux des aliments, des urines et des feces, *Manoussakis* est arrivé à des résultats précis. Cette méthode, correctement appliquée, a donc une grande valeur. Mais elle se heurte à des difficultés pratiques considérables (nécessité d'imposer au malade un régime contrôlé, difficulté de recueillir les excréta chez les enfants, longueur des dosages répétés, etc.). De plus, même appliquée correctement, elle ne renseigne que sur les entrées et les sorties du calcium, elle ne montre pas les transformations subies dans l'organisme. Comme l'a montré Rohmer, avec le phosphate de soude, cette méthode peut rester absolument muette pour certains éléments ayant une action cer-

taine sur le métabolisme du calcium, action mise en lumière par les modifications de la calcémie.

La seconde méthode est l'étude de la *calcémie* et de ses variations sous l'influence des divers facteurs. Mais cette méthode est également insuffisante (Sergeant et Binet). La calcémie peut demeurer invariable même lorsqu'il se produit de grosses pertes calciques, en particulier osseuses. Le plus souvent il n'y a pas d'hypocalcémie dans le rachitisme (sauf lorsqu'il est associé avec la tétanie) ni chez les tuberculeux.

La méthode que nous avons utilisée est celle du *rachitisme expérimental*. Il est entendu que seule la preuve clinique du pouvoir fixateur de telle ou telle substance est indiscutable, car le métabolisme calcique diffère, au moins dans les détails, d'une espèce animale à l'autre. Il n'en reste pas moins que la confusion clinique peut être éclairée par certains faits expérimentaux. Certains syndromes obtenus chez l'animal sont presque calqués sur les syndromes humains tant dans leurs symptômes que dans leur étiologie et dans leurs réactions thérapeutiques. A ce point de vue, le rachitisme expérimental mérite avant tout d'être retenu. Des nuances seulement le séparent du rachitisme humain. Facile à provoquer, et pouvant être contrôlé de façon précise par la radiologie, l'histologie et la chimie, il constitue un test remarquable, le meilleur des tests biologiques à notre avis pour apprécier le pouvoir fixateur calcique d'une substance donnée.

CHAPITRE PREMIER

Le rachitisme expérimental

Historique

Il y a fort longtemps que les expérimentateurs avaient cherché à reproduire le rachitisme chez l'animal. Mais jusqu'à ces dernières années, rien de précis n'avait été obtenu. Magendie avait cru provoquer du rachitisme chez de jeunes chiens en les nourrissant avec de la gélatine. Jules Guérin, en 1838, sevrant de jeunes chiens et les soumettant à un régime de pâtée de pain et de viande, prétendait obtenir du rachitisme, et incriminait uniquement dans son étiologie l'allaitement artificiel. Mais ses expériences n'ont pu être reproduites par Tripier en 1874. Troitzky, en 1896, aurait rendu rachitiques de jeunes chiens en les nourrissant de pommes de terre. Findlay serait arrivé au même résultat, en 1908, en privant les animaux d'exercices. Mais tous ces faits manquaient de

précision, et l'absence de contrôle histologique empêchait d'identifier les lésions obtenues avec le rachitisme.

Ce n'est qu'en 1918, avec les expériences de Mellanby, que le rachitisme expérimental entre dans la période vraiment scientifique. Expérimentant sur le chien, à l'aide de régimes variés, et basant ses résultats sur une série d'examens (examen clinique, radiographie, contrôle histologique, dosage du calcium dans les extrémités osseuses), il arrive à la conclusion que le rachitisme est dû à la carence en liposoluble. Cette conclusion ne devait pas être confirmée, et on peut lui reprocher de n'avoir pas assez tenu compte du contenu minéral de ses régimes, mais il n'en reste pas moins que ces travaux devaient être le point de départ de toute une série de discussions fécondes.

En 1921, les Américains reprirent point par point les expériences de Mellanby. A l'aide de régimes déficients en calcium et en phosphore, Mac Collum, Simmonds, Shippley et Park arrivaient à reproduire chez le rat blanc des lésions comparables à celles du rachitisme humain. C'est surtout à Sherman et Pappenheimer que l'on doit la détermination précise du régime rachitigène. Ce régime, composé de farine, 95 %, lactate de calcium 3 %, NaCl 2 %, et traces de citrate de fer, entraîne régulièrement le rachitisme. Dans une série de publications ultérieures, Pappenheimer, Mac Cann, Zucker et Hess montraient que l'adjonction à ce régime de beurre (vitamine A), de

levure (vitamine B), de jus d'orange (vitamine C), de potassium, n'empêchait pas le rachitisme.

A la même époque, les travaux parallèles de Shippley, Mac Collum, Simmonds et Park arrivaient à des résultats comparables avec un régime *uniquement déficient en phosphore*..

Ainsi les deux séries simultanées d'expériences aboutissaient à des résultats concordants :

1° *La carence de liposoluble n'entraîne pas le rachitisme*, mais l'arrêt de la croissance et la xérophtalmie; les lésions osseuses constatées ne sont pas du rachitisme, mais l'ostéoporose pseudo-rachitique de Schmorl.

2° Pour obtenir des lésions rachitiques, il faut un régime suffisamment équilibré pour entraîner une croissance normale : *Le rachitisme ne se développe pas s'il y a arrêt de la croissance*, fait sur lequel Marfan avait déjà attiré l'attention.

3° C'est la *carence phosphorée* qui provoque les lésions caractéristiques du rachitisme. Pour que le développement osseux s'effectue normalement, il faut que la quantité de phosphore du régime soit de 150 à 160 milligrammes pour 100 grammes de nourriture. Au-dessous de 110 milligrammes, les lésions rachitiques apparaissent, à condition que la quantité de calcium soit suffisante pour que la croissance se fasse normalement.

Avec le Régime 85 de Pappenheimer, on obtient régulièrement en 30 à 40 jours un rachitisme typique. Ce régime, composé de : farine de blé 80,9 %, albumine d'œuf 10 %, beurre 5 %, mélange salin

4,1 % (ce mélange comprend pour 100 grammes de régime : KCl 0 gr. 85, CO_3Na^2 0 gr. 85, CO_3Mg 0 gr. 286, lactate de calcium 2 gr., citrate de fer 0 gr. 1, KI 0 gr. 0002, MnSO_2 0,00078, NaCl 0,00024, SO_4KI 0,00024), est suffisant en calcium et en tous les éléments nécessaires pour une croissance et une nutrition normales, *sauf le phosphore*. Il suffit d'ajouter la quantité nécessaire de phosphore pour empêcher le rachitisme.

Le rôle de l'ion phosphore apparaît donc considérable dans la fixation du calcium sur le squelette. « Le manque de phosphore compromet la nutrition osseuse au cours du rachitisme expérimental. Tout se passe comme si sa présence était nécessaire pour que (au moins chez les animaux privés de lumière) la calcification des cartilages ait lieu, rendant possible une ostéogenèse normale. Dans ce cas, le phosphore agirait non seulement par sa quantité (les expériences démontrent qu'une quantité donnée est nécessaire) mais aussi par sa qualité, par sa présence, et en quelque mesure comme catalyseur » (Mouriquand).

Cette importance du phosphore est confirmée par le fait que, dans le rachitisme humain ou expérimental, on constate régulièrement une *diminution du phosphore inorganique du sérum* (Howland et Kramer) qui peut s'abaisser jusqu'à moins de la moitié du taux normal, alors que la calcémie est souvent normale. Certains rachitismes, cependant, surtout compliqués de tétanie, s'accompagnent au contraire d'hypocalcémie sans hypophosphatémie. Le point

important pour une nutrition normale paraît être la constance du rapport Ca/P.

Les expériences américaines ont été reprises en France par Lesné, Vagliano et Christou, ainsi que par M. Mouriquand, avec les mêmes résultats.

Avec la technique rigoureuse que l'on possède actuellement, le rachitisme expérimental est un test de grande valeur pour l'étude de la fixation du calcium.

Technique

L'animal de choix pour l'étude du rachitisme expérimental est le rat blanc. Cet animal présente de multiples avantages : son prix de revient est peu élevé et il se reproduit facilement, ce qui permet de faire des expériences sur une grande échelle. On peut travailler avec une race pure, et se servir de témoins pris dans la même portée. Le rat est très sensible à des variations minimales du contenu minéral du régime. Enfin, les lésions se produisent rapidement, et l'examen histologique est beaucoup plus facile qu'avec des animaux plus grands.

Les rats sont mis au régime rachitigène (régime 85 de Pappenheimer) une semaine après le sevrage, à l'âge de quatre semaines, lorsqu'ils pèsent de 30 à 40 grammes, et maintenus à l'obscurité.

Les lésions rachitiques commencent à apparaître au bout d'une semaine, elles sont très nettes au bout de trois à quatre semaines.

L'examen clinique montre nettement la tuméfaction des extrémités osseuses au niveau des genoux. Cet examen peut être confirmé par la radiographie sur le vivant. Les rats sont en général sacrifiés au bout de trente à quarante jours (plus tard on assiste à la guérison du rachitisme par vieillissement).

1° *L'examen macroscopique* montre : un chapelet costal plus ou moins marqué, des déformations thoraciques parfois très accentuées, avec enfoncement partiel du thorax, coup de hache latéral, des courbures de la colonne. C'est au niveau du genou que l'on constate les lésions les plus caractéristiques : tuméfaction et ramollissement des épiphyses supérieure du tibia et inférieure du fémur, avec production abondante de tissu ostéoïde. On peut constater plus rarement des fractures spontanées, en particulier au niveau des côtes, ou de la fragilité avec coloration foncée des dents.

2° *La radiographie* donne des résultats extrêmement nets : décalcification globale, tuméfaction épiphysaire, déformation en cupule, en bec d'aigle, irrégularité de la ligne d'ossification.

3° *L'examen histologique* montre les caractères essentiels suivants :

a) l'hypertrophie de toute la zone d'ossification, hypertrophie portant surtout sur le cartilage, sur les couches chondroïde et chondro-calcaire; les colonnes de cartilage sérié sont doublées ou triplées de longueur;

b) l'irrégularité extrême de la ligne d'ossification; les couches osseuse et cartilagineuse, au lieu d'être

séparées par une ligne droite, pénètrent irrégulièrement l'une dans l'autre; certaines cellules cartilagineuses s'égarent dans la couche ossiforme;

c) la production en excès de tissu ostéoïde dans la zone sous-chondrale et la diaphyse;

d) l'absence presque complète de dépôt de calcium dans la couche ossiforme et dans le cortex qui est très épais;

e) une vascularisation très intense des zones spongieuse et chondro-calcaire (1).

4° *L'examen chimique* donne des résultats extrêmement nets. La recherche du taux des cendres et du P_2O_5 (2) (% os sec) a été faite séparément pour les diaphyses et les épiphyses. La diminution s'est toujours montrée nette et surtout marquée au niveau des épiphyses.

(1) Peut-on identifier les lésions ainsi produites avec celles du rachitisme humain ? Macroscopiquement les lésions sont comparables. Histologiquement on retrouve dans les deux cas l'hypertrophie de la zone d'ossification, l'irrégularité de la ligne d'ossification, l'absence de dépôt calcaire, l'hypervascularisation. Mais il existe une différence sur laquelle a insisté Marfan; on ne retrouve pas, ou à un faible degré seulement, chez le rat la réaction médullaire qui est constante chez l'enfant. On peut constater un certain degré de multiplication des cellules médullaires, mais on ne rencontre que rarement et seulement à l'état d'ébauche la transformation fibroïde de la moëlle qui est caractéristique du rachitisme humain. Cette différence suffit pour Marfan à mettre en doute l'identité des deux processus.

Cependant Feuillé serait parvenu en soumettant de jeunes chiens ou des rats blancs à des chocs anaphylactiques, à un régime carencé, à l'obscurité, à provoquer chez eux un rachitisme débutant par des lésions médullaires; celles-ci pourraient être constatées par un examen très précoce fait d'une certaine manière.

Quoi qu'il en soit, ce fait n'enlève aucune valeur au test que nous avons utilisé pour l'étude des fixateurs du calcium.

(2) Si nous avons dosé le phosphore, c'est que ce métalloïde est engagé dans l'os sous forme de phosphate de chaux (tricalcique) et que, par suite, sa proportion conditionne, pour ainsi dire, celle du calcium.

Les procédés de dosage utilisés ont été les procédés classiques.

Voici les moyennes obtenues chez le rat normal et chez le rat au régime 85 :

	Cendres (% os sec)		P ² O ⁵ (% os sec)	
	Diaphyses	Epiphyses	Diaphyses	Epiphyses
Rat normal	62,76	51,63	26,4	18,84
R. 85	49,67	35,58	20,05	12,84

Les os ont d'abord été séchés à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant, ce qui exige une vingtaine d'heures et quelquefois plus. Par calcination jusqu'à obtention de cendres parfaitement blanches, on a obtenu par pesée et calcul le pourcentage des substances minérales totales. Sur le résidu salin, le phosphore a été dosé volumétriquement par la méthode à l'azotate d'urane, le ferrocyanure de potassium servant d'indicateur. Toutes les précautions exigées par cette méthode pour obtenir des résultats corrects ont été naturellement observées.

CHAPITRE II

Action des sels de chaux sur le métabolisme calcique

Peut-on par l'administration des sels de chaux améliorer la rétention calcique? Telle est la première question qui se pose lorsqu'on veut se faire une opinion sur les médications dites recalcifiantes. Des expériences précises ont été faites et permettent d'apprécier à leur juste valeur les médications proposées.

Denis et Minot, donnant 6 grammes de *lactate de calcium* pendant 6 à 10 jours à des sujets normaux, ne trouvèrent aucune augmentation de la calcémie, résultat confirmé par Howland et Kramer. S'il s'agit de sujets présentant de l'hypocalcémie on peut quelquefois augmenter passagèrement la calcémie par ce traitement. Halverson, Mohler et Bergeim ont obtenu le même résultat dans certains cas d'urémie avec hypocalcémie : celle-ci a été diminuée passagèrement

sous l'influence du lactate. D'après Mason, le lactate influence peu la calcémie, mais le *chlorure de calcium* semble mieux absorbé : donné à la dose de 5 grammes dans 300 cc. d'eau, il a donné à cet auteur une augmentation nette de la calcémie (de 13 à 14 centigrammes pour 100 cc. dans un cas, de 14 à 16 centigrammes dans un autre, de 11 à 15 centigrammes dans un troisième). Heubner et Rona ont constaté que le CaCl_2 en injections sous-cutanées à la dose de 0 gr. 25 par kilogramme déterminait une augmentation d'environ 40 % de la calcémie, disparaissant en cinq à six heures; après injections intra-veineuses de fortes quantités, le taux normal se rétablissait en deux heures environ. Mayer et Wells ne trouvèrent pas d'augmentation du calcium tissulaire après administration de lactate de calcium à des cobayes tuberculisés. Schabad, étudiant le métabolisme calcique par la méthode des bilans chez une enfant atteinte d'ostéogénèse imparfaite, n'a pas obtenu d'augmentation de la rétention par les sels calciques.

Woringer a étudié l'influence du chlorure et du lactate de calcium sur la calcémie du nourrisson : « Chez l'enfant normal, le taux du calcium sanguin est remarquablement constant; il ne peut être augmenté que par l'injection d'un sel calcique dans un vaisseau, et encore cette augmentation ne dure que quelques heures. Chez l'enfant hypocalcémique, l'ingestion de sels calciques par la bouche fait monter le taux du calcium sanguin, mais, même avec de grandes quantités, on n'arrive jamais à dépasser le chiffre de la calcémie normale ». Traitant les spasmophi-

les, comme le recommandent Rohmer et Wonderweidt, avec 5 à 6 gr. de CaCl^2 anhydre par jour, il a constaté, dans tous les cas, une augmentation nette de la calcémie, mais celle-ci revenait dès la cessation du traitement à son taux primitif. Il a obtenu les mêmes résultats avec le lactate.

Rohmer et Allimant, étudiant l'action du CaCl^2 et du phosphate de soude sur le métabolisme du calcium et du phosphore, ont constaté, après les fortes doses de CaCl^2 , « de fortes rétentions de calcium, qui n'a été éliminé que lentement, après que l'on eût supprimé l'administration du CaCl^2 . » Quant au phosphate de soude, qui diminue notablement la calcémie, l'étude des bilans reste négative à son sujet.

Etienne et Fritsch, dans leurs travaux sur la pathogénie de l'artério-sclérose, ont insisté sur le rôle décalcifiant du CaCl^2 . Expérimentant sur le lapin, ils ont vu, soit par la méthode des bilans, soit par l'analyse des tissus, une forte déperdition calcique suivre l'administration du CaCl^2 . La teneur en CaO du fémur, de 20 % (d'os frais) chez les témoins, était abaissée à 18 % chez les lapins au CaCl^2 , et à 17,5 % chez les lapins au CaCl^2 associé à l'adrénaline. Dans certains cas même cette décalcification intense aboutissait à des déformations ostéomalaciques.

Ce rôle décalcifiant du CaCl^2 a été confirmé par Manoussakis, par la méthode des bilans. Il en est de même du lactate. Quant aux autres sels de chaux, carbonate, glycérophosphate, phosphate tricalcique,

ils ne sont d'après lui pas assimilables et augmentent les pertes calciques de l'organisme.

Ainsi tous les auteurs s'accordent pour faire jouer un rôle décalcifiant aux sels de chaux (1).

(1) Signalons cependant que, avec le glycérophosphate de chaux, Grosser, en 1920, aurait trouvé une rétention calcique marquée chez des enfants rachitiques après injections sous-cutanées. Korenchevski et Care ont étudié expérimentalement l'action de ce sel sur le rachitisme du rat blanc, et sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° L'ingestion du glycérophosphate de chaux, comme celle d'autres sels de calcium, ne guérit pas le rachitisme.

2° Les injections sous-cutanées d'une solution aqueuse de glycérophosphate de chaux augmentent considérablement la calcification osseuse.

3° Dans 50 % des rats injectés au glycérophosphate de chaux, une légère amélioration a été constatée histologiquement.

4° Le glycérophosphate de chaux est un agent beaucoup moins actif que l'huile de foie de morue, le mécanisme de la calcification paraît différent dans les deux cas.

CHAPITRE III

L'adrénaline et les extraits surrenaux

L'action de l'adrénaline sur le métabolisme calcique a donné lieu, depuis une trentaine d'années, à un nombre assez important de travaux, mais les divers auteurs sont loin d'avoir obtenu des résultats concordants.

C'est en 1897 que Stoeltzner, le premier, incrimina les surrénales dans la pathogénie du rachitisme, et en conséquence fit de l'adrénaline le médicament spécifique de cette affection.

Au cours de ses recherches sur la pathogénie du rachitisme, cet auteur avait été frappé par les analogies existant entre le myxœdème et le rachitisme. Ces analogies lui firent admettre la probabilité d'une origine endocrinienne, et il fut amené par élimination à conclure que seules les surrénales pouvaient être en cause. Virchow avait montré la parenté existant entre la thyroïde et la cortico-surrénale. Stoeltzner

incrimina d'abord la cortico-surrénale, mais plus tard il ne sépara pas les deux portions et admit que la médullaire jouait également un rôle.

Beneke, en 1879, avait signalé chez les enfants rachitiques une dilatation anormale des artères : ce fait s'expliquerait d'après Stoeltzner ainsi que le météorisme rachitique, par l'insuffisance surrénale, étant donné l'action de l'adrénaline sur les muscles lisses.

Mais il fallait prouver la réalité de cette insuffisance surrénale. C'est ce que Stoeltzner entreprit dans une série de travaux s'échelonnant sur une dizaine d'années. Ces recherches tendaient à établir trois sortes de preuves :

1° Les surrénales des enfants rachitiques sont déficientes (poids, examen chimique et histologique) ;

2° Expérimentalement, on peut reproduire chez l'animal des lésions osseuses du type rachitique par la surrénalectomie.

3° Le traitement du rachitisme par l'adrénaline ou les extraits surrénaux donne des résultats remarquables.

I. — RECHERCHES SUR LES SURRÉNALES DES ENFANTS RACHITIQUES

En 1905, Stoeltzner recherchant l'adrénaline (réactions au chlorure de fer et au nitrate d'argent ammoniacal) dans les surrénales de 5 nourrissons morts de troubles digestifs aigus, en même temps qu'il examinait leur squelette au point de vue du rachitisme, trouva chez les deux enfants rachitiques une absence

complète d'adrénaline décelable par les réactifs, alors que chez les trois enfants non rachitiques la teneur en adrénaline était normale.

Deux ans après, Stoeltzner entreprit des recherches plus complètes sur les surrénales de 38 enfants (14 rachitiques et 24 non rachitiques) qui lui donnèrent les résultats suivants :

a) *Le poids des surrénales des enfants rachitiques est notablement inférieur à celui de ces glandes chez les enfants non rachitiques.*

b) Leur teneur en adrénaline fut recherchée par l'examen chimique qui permit de diviser les glandes en deux groupes : le premier donnant des réactions positives, le second des réactions négatives ou extrêmement faibles.

Aucun cas de rachitisme n'appartenait au premier groupe, tous donnant une réaction nulle ou très faible. 12 rachitiques sur 14 donnaient une réaction absolument négative, réaction qui ne se retrouvait dans aucun cas de non rachitisme. Stoeltzner conclut que : *les surrénales des rachitiques sont anormalement pauvres en adrénaline.*

c) Les surrénales examinées histologiquement au point de vue de leur teneur en substance chromaffine, montraient une substance chromaffine abondante chez les enfants non rachitiques, et rare ou presque complètement absente (dans 9 cas sur 14) chez les rachitiques, sauf un qui avait suivi un traitement adrénalique. *Les surrénales rachitiques sont anormalement pauvres en substance chromaffine.*

Il faut donc admettre, d'après Stoeltzner, l'existen-

ce dans le rachitisme d'une insuffisance de la fonction adrénalinogène des surrénales. Cette insuffisance ne serait ni une simple coïncidence, ni une conséquence du rachitisme, mais sa cause première.

Pour prouver cette relation de cause à effet, Stoeltzner chercha à reproduire expérimentalement le rachitisme par surrénalectomie.

II. — PRODUCTION DE RACHITISME CHEZ LES ANIMAUX PAR SURRÉNALECTOMIE

Ici, l'expérimentation se heurte à de grosses difficultés. La surrénalectomie est rapidement mortelle chez la plupart des animaux. Cependant, Stoeltzner réussit à obtenir, après surrénalectomie unilatérale, chez 7 cobayes, des survies assez prolongées (45 jours) pour permettre le développement de troubles osseux. L'examen de leur squelette ne montra pas de lésions macroscopiques, mais l'examen histologique décelait chez deux animaux, au niveau des cartilages costaux une abondance anormale de tissu ostéoïde. Stoeltzner conclut que *la surrénalectomie donne chez le cobaye des lésions osseuses comparables au rachitisme*.

III. — TRAITEMENT DU RACHITISME PAR L'ADRÉNALINE ET LES EXTRAITS SURRÉNAUX

Dès 1898, Stoeltzner commença à étudier l'action des extraits surrénaux dans le rachitisme. L'année suivante, il pouvait réunir 56 observations de rachitismes traités avec succès par cette méthode.

En 1907, il employa l'adrénaline par voie buccale (une goutte de solution au millième par jour pendant un mois environ), et obtint dans 22 cas des résultats

remarquables et très rapides : au point de vue statique, possibilité de station assise, puis debout, et apparition des premiers pas; en même temps, amélioration considérable de l'état général, et au point de vue osseux, diminution de la fontanelle, du chapelet costal, etc...

L'examen histologique des os de 10 enfants ainsi traités (9 aux extraits surrénaux, un à l'adrénaline) et morts d'affections intercurrentes, confirmait la guérison : au lieu de tissu ostéoïde qui est carminophile, existait un tissu argentophile, c'est-à-dire se colorant fortement par les sels d'argent. Il ne s'agit pas de tissu calcifié, mais d'après Stoeltzner, d'un tissu capable de fixer le calcium. Ce changement de colorabilité existait dans tous les cas traités, et était d'autant plus marqué que le traitement avait été plus prolongé.

Les travaux de Stoeltzner ont été repris par Iovane et Pace dans leur rapport au Congrès de Pédiatrie de Padoue, en 1908, avec des résultats assez différents.

Etudiant l'action de l'adrénaline dans le rachitisme (injections sous-cutanées quotidiennes à doses croissantes de 1 dixième à 1 cc. de solution au millième, jusqu'à 16 injections) ils constatèrent de bons résultats généraux et statiques (les enfants impotents jusque-là pouvaient rapidement se tenir debout et marcher) mais pas d'action sur les lésions osseuses.

Ils ne trouvèrent pas de lésions histologiques des surrénales chez les lapins rachitiques, ni de lésions

osseuses, en dehors d'une vaso-dilatation assez marquée, chez les chiens surrenalectomisés (1).

Leur conclusion générale est qu'on ne peut, du point de vue anatomo-pathologique, établir de relations entre les surrénales et le rachitisme. Reste le côté biochimique qui n'a pas été encore étudié. Quant à l'action favorable de l'adrénaline dans le rachitisme, elle s'explique surtout par son action sur le tonus musculaire, et son action générale sur la nutrition.

Cette action favorable de l'adrénaline dans le rachitisme a été appréciée de façon variable par les divers auteurs. Von Mettenhein, Langstein, Neter, Neumann, Kinner, Koenigsberger, signalent comme Iovane et Pace, de bons résultats généraux, mais pas d'action sur les lésions osseuses. D'après Friedmann, Cattaneo, les extraits surrenaux sont très efficaces sur les lésions osseuses du rachitisme. Bossi tenta, en 1907, le traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline, et en obtint de si bons résultats qu'il étendit ensuite ce traitement au rachitisme avec le même succès. Cette efficacité de l'adrénaline a été confirmée pour l'ostéomalacie par Léon Bernard, et pour le rachi-

(1) Plus récemment (1924) Hesse et Jaffe ont montré également que la surrenalectomie double n'exerce aucune influence sur le rachitisme expérimental du rat : ils n'ont constaté aucune différence clinique, radiologique, histologique ou chimique entre les rats au régime 85 et les rats au régime 85 ayant subi la double surrenalectomie. Ils concluent que la surrénale ne joue pas un rôle important dans la pathogénie ou la thérapeutique du rachitisme.

Signalons aussi une observation récente (1927) de Chabrol, Haguénau et Legrand sur un cas d'ostéomalacie masculine : ils ont trouvé à l'autopsie des surrénales augmentées de volume avec hyperplasie de la médullaire. Mais, comme le malade, après une première phase de décalcification intense, présentait des signes de tendance à la guérison, les auteurs admettent que leur observation ne va pas à l'encontre de la théorie surrénale de l'ostéomalacie.

tisme par Marfan, Corominas. Ces bons effets sont attribués par Gley à l'influence de l'adrénaline sur la recalcification.

Ludloff, en 1913, Hochhuth, en 1920, publient chacun un cas de rachitisme tardif guéri par l'adrénaline. Le malade de Ludloff reçut 30 injections à doses croissantes : les signes cliniques et radiographiques de rachitisme avaient disparu en deux mois et demi. Celui de Hochhuth était un jeune homme de 17 ans atteint de rachitisme grave, incapable de marcher, si ce n'est quelques pas, dans sa chambre, appuyé sur deux cannes, et souffrant beaucoup ; il fut laissé dans les mêmes conditions hygiéniques et diététiques, et reçut des injections quotidiennes d'adrénaline à doses croissantes de 2 dixièmes à 8 dixièmes de centimètre cube de solution au millième. Après deux mois et demi, le malade pouvait être considéré cliniquement comme guéri : les douleurs avaient disparu, le malade pouvait marcher seul, sans canne. Au bout de trois mois, la radiographie montrait un dépôt de calcium très net au niveau des cartilages épiphysaires jusque-là non calcifiés.

En 1921, Lehnerdt et Weinberg publièrent les résultats qu'ils avaient obtenus chez 30 enfants rachitiques par l'adrénaline. Il s'agissait de rachitismes sévères. L'action de l'adrénaline fut remarquable et très rapide : dès les premières injections, amélioration de l'état général, diminution de l'anémie, puis progressivement régression des lésions osseuses et de l'hypotonie. La radiographie montrait vers la quatrième semaine un dépôt de calcium très net. Ces ré-

sultats excellents furent obtenus chez 21 enfants sur 30. 9 restèrent réfractaires : ils avaient tous une tare autre que le rachitisme.

Simon a obtenu également de bons résultats par les extraits surrénaux dans les ostéopathies de famine observées en Allemagne pendant la guerre.

Carnot et Slavu ont étudié, en 1910, l'influence de l'adrénaline sur la réparation osseuse dans les fractures : expérimentant sur le chien, ils enlevaient au trépan des rondelles osseuses au niveau des tibias, puis les réimplantaient pour étudier la rapidité de consolidation. Au 18^e jour, celle-ci était déjà complète chez les animaux traités à l'adrénaline (injections sous-cutanées quotidiennes de 6 mgr. de chlorhydrate d'adrénaline), alors que les témoins présentaient au 23^e jour une certaine mobilité. L'examen histologique montrait un tissu osseux beaucoup plus compact et plus riche en ostéoblastes, et des lacunes médullaires plus nombreuses et plus petites, chez les animaux à l'adrénaline. Il semble y avoir, sous l'influence de l'adrénaline, d'une part réaction médullaire, d'autre part rétention des sels de calcium.

Tenant compte de ces faits, et des lésions fréquentes des surrénales chez les tuberculeux et les femmes enceintes, c'est-à-dire chez les sujets qui passent pour se décalcifier, Sergent a préconisé l'adrénaline comme adjuvant de la médication recalcifiante de Ferrier, et dit en avoir obtenu de bons résultats. Son élève Richard a étudié dans sa thèse le métabolisme des sels de chaux et la calciurie dans la tuberculose, leurs variations sous l'influence du Ferrier et de

l'adrénaline. Il conclut que l'adrénaline favorise la rétention calcique, se basant pour affirmer cette action sur la diminution de la calciurie. Mais il faut noter qu'il a négligé d'étudier parallèlement les éliminations fécales, ce qui ôte toute valeur à ses conclusions.

Sergent et Binet, au Congrès de Québec, en 1924, Binet et Vagliano, ont étudié d'autre part l'action de l'adrénaline sur le rachitisme expérimental du rat blanc. D'après eux, l'adrénaline en ingestion est inefficace, mais par contre en injection (1/10 de mgr. tous les deux jours pendant 15 à 18 jours), elle prévient l'apparition du rachitisme ou le guérit.

L'action de l'adrénaline sur la calcémie a été étudiée par Billigheimer. D'après cet auteur, l'adrénaline diminue la teneur en Ca du sang, mais favorise la fixation du Ca dans les tissus et les os, aussi recommande-t-il son emploi dans le rachitisme. Cette hypocalcémie consécutive aux injections d'adrénaline a été également constatée par Leicher. Par contre, Woringer, étudiant l'action de l'adrénaline, en injections intraveineuses, sur la calcémie et la phosphatémie, chez le chien normal, trouve peu de variations du calcium sanguin, mais une élévation tardive et prolongée du phosphore sanguin, expliquant d'après lui les bons résultats obtenus dans le rachitisme.

Cette action favorable est due pour Vollmer au fait que l'adrénaline modifie le pH dans le sens de l'alcalose. Dans le rachitisme, en effet, existerait un état d'acidose, sauf lorsque le rachitisme se compli-

que de tétanie, celle-ci étant toujours accompagnée d'alcalose (ce fait expliquerait les cas de transformation de tétanie latente en tétanie manifeste sous l'influence de l'adrénaline). L'adrénaline diminuerait la formation des acides. Du fait de la diminution des ions H libres, les phosphates seraient retenus dans le sang, et l'augmentation des phosphates sanguins favoriserait la fixation du calcium sur les tissus (Freudenbergy et György). On peut rapprocher ces faits de l'acidose qui a été constatée par des auteurs américains dans la maladie d'Addison.

Bosanyi interprète de façon différente l'action de l'adrénaline. D'après lui, certaines protéines, en particulier du groupe des histones, ayant une haute teneur en arginine, et produites par la moelle osseuse, joueraient un rôle importante dans l'ossification normale. Ses expériences démontreraient que l'adrénaline guérit le rachitisme expérimental du rat. Or, l'adrénaline se rapporte physiologiquement au groupe des histones. C'est à ce titre qu'elle serait efficace, de même que l'inanition qui agirait en désintégrant les mollécules protéiques et libérant les amino-acides entraînant la précipitation du calcium dans les os rachitiques. Cependant d'autres protéines, le blanc d'œuf par exemple, entravent au contraire la calcification. L'hémoglobine serait plutôt favorable.

Mais ce rôle favorable de l'adrénaline sur la fixation du calcium est loin d'être admis par tous les auteurs. D'après von Quest, elle exerce au contraire une influence des plus fâcheuses sur les échanges calciques. Les travaux d'Etienne et Fritsch sur le

métabolisme de la chaux et la pathogénie de l'artériosclérose sont très intéressants à cet égard. Josué avait montré la possibilité de créer des lésions d'athérome expérimental chez le lapin par injections répétées d'adrénaline. Mais, d'après Etienne et Fritsch, ce n'est pas une preuve du rôle fixateur de l'adrénaline, car l'athérome n'est pas dû à la sursaturation de l'organisme par la chaux, mais à une lésion primitive des parois vasculaires. Cette sursaturation n'existe pas. Au contraire, l'athérome expérimental du lapin s'accompagne de décalcification osseuse : l'élimination calcique est supérieure à l'ingestion. Etienne et Fritsch ont étudié chez le lapin l'action de l'adrénaline sur les échanges calciques, par une technique rigoureuse, en dosant toute la chaux des ingesta, des urines et des fèces. Par cette méthode des bilans, ils ont constaté sous l'influence de l'adrénaline (III gouttes de solution au millième dans les veines tous les deux jours) une augmentation immédiate de la calciurie suivie d'une augmentation progressive de l'élimination fécale. Les éliminations calciques finissent par dépasser les ingestions, l'animal perd sa propre chaux. L'association d'adrénaline au chlorure de calcium produit une décalcification intense. En trois à quatre mois, les lapins deviennent ostéomalaciques, et les déformations osseuses sont plus accusées avec le chlorure de calcium et l'adrénaline qu'avec le chlorure de calcium seul. L'analyse des os des lapins à l'adrénaline montre une déperdition calcique par rapport aux témoins (15 à 18 % de CaO au lieu de 20 %). Des résultats comparables

furent obtenus par une autre élève d'Etienne, Danglais, et publiés dans sa thèse sur l'ostéomalacie sénile.

Ces résultats ont été confirmés en 1913 par Bonnamour, Sarvonat, Badolle et Escallon, qui concluent de leurs expériences sur les lapins que l'association de chlorure de calcium et d'adrénaline (II à III gouttes de solution au millième par voie intraveineuse 3 fois par semaine) modifie les échanges minéraux au niveau des os, donnant :

1° Une augmentation de la teneur en eau.

2° Une diminution du poids des cendres par rapport au poids frais, mais non par rapport au poids sec.

3° *Une diminution de la chaux* par rapport au poids frais, au poids sec et aux cendres.

4° Pas de modifications nettes du côté de la magnésie et du phosphore.

En 1923, Mamoussakis, dans sa thèse sur « Calcium et Tuberculose » a confirmé le rôle décalcifiant de l'adrénaline. Expérimentant sur lui-même, par la méthode des bilans, il a montré que l'adrénaline abaisse le taux de la calciurie, mais augmente celui du calcium fécal, d'où bilan calcique négatif. Les extraits surrénaux donnent les mêmes résultats.



Nous avons étudié l'influence de l'adrénaline et de la poudre de surrénale sur le rachitisme expérimental du rat blanc. Nous avons procédé de la façon suivante : des rats de 30 à 40 grammes furent mis les

uns au régime 85 seul pour servir de témoins, les autres au régime 85 avec adjonction d'adrénaline ou de poudre de surrénale, afin de voir si ces médicaments jouaient un rôle prophylactique contre le rachitisme. L'adrénaline fut utilisée sous forme de solution au 1/1000 (adrénaline Clin ou adrénaline Adrian); elle fut donnée soit par voie buccale, à raison de VII gouttes par jour pendant 4 à 7 semaines, soit en injections sous-cutanées (1/16 de cc tous les deux jours pendant cinq semaines), soit par les deux voies simultanément. La poudre de surrénale a été donnée à raison de 3,5 centigrammes par jour par voie buccale, pendant un mois et demi (le dosage fait par M. le Professeur Leulier a montré que cette poudre contenait 10 p . 1.000 d'adrénaline).

OBSERVATIONS

A) ADRÉNALINE PER OS (VII GOUTTES)

I. — Rabot 40 grammes. R. 85 + VII gouttes Adr. Clin du 20-7-26 au 18-8-26. Sacrifié à cette date (58 grammes).

Autopsie : Gros rachitisme du tibia et du fémur. Chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme très net.

II. — Raboter 45 grammes. R. 85 + VII gouttes Adr. Clin du 20-7-26 au 18-8-26. Sacrifié à cette date (69 grammes).

Autopsie : Gros rachitisme du tibia et fémur. Chapelet costal.

III. — Rabourier 42 grammes. R. 85 + VII gouttes Adr. Clin du 20-7-26 au 18-8-26. Sacrifié à cette date (57 grammes).

Autopsie : Léger chapelet. Bande rachitique moyenne.

Radiographie : Rachitisme net.

IV. — Radié 52 grs. R. 85 + VII gouttes adrénaline du 13 oct. au 7 déc. 1926. Sacrifié à cette date (84 grammes).

Autopsie : Epiphyses très hypertrophiées, os assez mou à la coupe. Chapelet costal moyennement développé.

Radiographie : rachitisme léger mais net.

Histologie (Docteur Bernheim) : Zone d'ossification très hypertrophiée, mais ligne d'ossification régulière sans production anormale de tissu ostéoïde. En somme, rachitisme moins accusé qu'avec le régime 85 seul.

V. — Radier 50 grs. R. 85 + VII gouttes adrénaline du 13 oct. 1926 au 31 janvier 1927. Sacrifié (137 grammes).

Autopsie : La couche ostéoïde se détache assez mal, mais cependant au-dessous du cartillage existe une zone ramollie, dépressible au scalpel qui paraît mal calcifiée. Le chapelet costal est peu net. En somme, rachitisme peu marqué (rat ayant atteint l'âge adulte).

Radiographie : Rachitisme peu net.

Chimie (Professeur Leulier) :

Cendres (% os sec)	{	Diaphyses : 42,35
	{	Epiphyses : 30,25
P ²⁰⁵ (% os sec)	{	Diaphyses : 19,23
	{	Epiphyses : 10,9

VI. — Radoir 31 grs. R. 85 + adrénaline VII gouttes, du 17 novembre 1926 au 10 février 1927. Sacrifié (112 grammes).

Autopsie : Os moyennement dur à la section. L'épiphyse est beaucoup moins élargie que chez le témoin et la couche ostéoïde moins nettement affirmée; au-dessous du cartilage existe pourtant une zone nettement ramollie. Très léger chapelet costal très probablement en voie de rétrocession (rat adulte).

Radiographie : Rachitisme peu marqué.

Chimie :

Cendres (% os sec)	{	Diaphyses : 51,9
	}	Epiphyses : 34
P ²⁰⁵ (% os sec)	{	Diaphyses : 21,37
	}	Epiphyses : 13,4

VIII. — Radius 26 grs. R. 85 + VII gouttes adrénaline, du 17 nov. au 31 déc. 1926. Sacrifié (65 grs).

Autopsie : Très gros élargissement avec anarchie de la zone ostéoïde. Très gros chapelet costal.

Radiographie : Très gros rachitisme.

IX. — Radis 33 grs. R. 85 + VII gouttes adrénaline, du 17 nov. au 31 déc. Sacrifié (60 grs).

Autopsie : Os très nettement ramolli se coupant avec une extrême facilité. Large couche ostéoïde anarchique. Déformation thoracique nette par aplatissement latéral. Très gros chapelet costal.

Chimie (les dosages ont été faits à la fois pour Radis et pour Radius).

Cendres (% os sec)	{	Diaphyses : 28,57
	}	Epiphyses : 17,28
P ²⁰⁵ (% os sec)	{	Epiphyses : 7,86

Les rats de la série suivante moururent tous au cours de l'expérience avec un syndrome de paralysie du train postérieur, probablement d'origine infectieuse, et la plupart trop précocement pour que le rachitisme ait eu le temps de se développer. Chez trois d'entre eux cependant, qui survécurent un peu plus longtemps, existait un rachitisme accentué.

X. — Rachis 25 grs. R. 85 + adrénaline 1/3 de cc. dans l'eau de boisson, à partir du 14 août 1926. Trouvé mort le 30 août; pas de rachitisme (20 grs) (perte de poids).

XI. — Rachidienne 23 grs. R. 85 + adrénaline 1/3 de cc.; à partir du 14 août 1926. Trouvé mort le 1^{er} septembre (20 grs). Pas de rachitisme (perte de poids).

XII. — Rachitique 18 grs. R. 85 + adrénaline $1/3$ cc.; à partir du 14 août 1926. Le 16 septembre, paralysie du train postérieur, cachexie progressive. Trouvé mort le 20 septembre.

Autopsie: Pas de lésions viscérales. Rachitisme osseux; au niveau des épiphyses, très large épaissement du cartilage ostéoïde, grosses lésions rachitiques au niveau du thorax : effondrement de la cage thoracique au niveau du chapelet costal qui fait une grosse saillie dans le thorax.

XIII. — Rachisagre 27 grs. R. 85 + adrénaline $1/3$ cc.; à partir du 14 août 1926. Le 20 septembre : paralysie du train postérieur. Mort subite le 22 septembre (49 grs).

Autopsie : Rachitisme très accentué au niveau des tibias. Très gros chapelet costal.

XIV. — Rachidien 25 grs. R. 85 + adrénaline VII gouttes; à partir du 14 août 1926. Le 20 septembre : paralysie du train postérieur. Mort le 27 septembre (47 grs).

Autopsie : Effondrement latéral du thorax. Chapelet costal moyen « rentré ». Zone ramollie au niveau du tibia au-dessous du cartilage de conjugaison.

Radiographie : Gros élargissement de la couche ostéoïde qui paraît très légèrement calcifiée. Scoliose. Ecrasement latéral du thorax.

B) ADRÉNALINE SOUS-CUTANÉE

I. — Radical 42 grs. R. 85 + injections sous-cutanées tous les deux jours de $1/16$ de cc. d'adrénaline au $1/1.000$; du 13 oct. au 7 déc. 1926. Sacrifié (90 grs).

Autopsie : Gros développement du cartilage et de la couche ostéoïde. Chapelet costal léger mais net.

Radiographie : Rachitisme net.

II. — Radicalement 32 grs. R. 85 + injections sous-cutanées tous les deux jours de $1/16$ de cc. d'adrénaline; du 13 oct. au 13 déc. Mort à cette date après l'injection (77 grs).

Autopsie : Couche ostéoïde nette, chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme net.

III. — Radicalisme 40 grs. R. 85 + injections sous-cutanées tous les deux jours de 1/16 cc. d'adrénaline, du 13 oct. au 23 nov. 1926. Sacrifié (80 grs).

Autopsie : Elargissement très net de la couche cartilagineuse et ostéoïde au niveau des tibias, chapelet costal moyen mais très net.

Radiographie : Rachitisme net.

IV. — Radice 30 grs. R. 85 + adrénaline 1/40 cc. sous-cutanée tous les deux jours, du 17 nov. au 31 déc. 1926. Sacrifié (60 grs).

Autopsie : Très large épaissement de la couche ostéoïde, gros chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme net.

V. — Radieux 34 grs. R. 85 + adrénaline 1/40 cc. tous les deux jours, du 17 nov. au 31 déc. 1926. Sacrifié (70 grs).

Autopsie : Rachitisme très net. Zone ostéoïde large, nettement ramollie au niveau du tibia. Très gros chapelet costal.

Radiographie : Très beau rachitisme.

Chimie (Les dosages ont été pratiqués à la fois pour Radier et Radieux.

Cendres (% os sec)	Diaphyses : 30,08
—	Epiphyses : 16,47

VI. — Radiomètre 32 grs. R. 85 + adrénaline 1/40 cc. tous les deux jours, du 17 nov. au 31 décembre 1926. Puis R. 85 seul. Trouvé mort le 22 janvier 1927, vingt-deux jours après la cessation de l'adrénaline (64 grs).

Autopsie : A la coupe, diminution de la résistance. Très large couche ostéoïde qui doit être divisée en deux parties : celle touchant au cartilage qui est molle et rougeâtre, et celle touchant à la diaphyse qui est dure, en apparence densifiée par les sels minéraux. Très gros chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme net.

VII. — Radication 34 grs. R. 85 + adrénaline sous-cutanée 1/40 de cc. tous les deux jours, à partir du 6 nov. 1926. Mort le 27 nov. après l'injection (55 grs).

Autopsie : Début d'élargissement du cartilage de conjugaison, avec au-dessous infiltration apparemment irrégulière de calcium dans la zone ostéoïde. Ebauche légère de chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme net.

VIII. — Radicelle 38 grs. R. 85 + adrénaline sous-cutanée 1/40 de cc. tous les deux jours à partir du 6 nov. 1926. Mort le 24 nov. après l'injection (55 grs).

Autopsie : Elargissement du cartilage de conjugaison. Pas de chapelet costal. Rien aux viscères.

Radiographie : Rachitisme net.

Histologie : Rachitisme de moyenne intensité, ligne d'ossification régulière sans tissu ostéoïde abondant. Simple épaissement de la zone d'ossification.

A signaler que trois rats à l'adrénaline sous-cutanée sont morts avec phénomènes congestifs pulmonaires après une injection, trop rapidement pour que le rachitisme ait eu le temps de se développer.

C) ADRÉNALINE PAR VOIE BUCCALE ET SOUS-CUTANÉE SIMULTANÉMENT

I. — Radial 34 grs. R. 85 + VII gouttes adrénaline per os + injections sous-cutanées tous les deux jours de 1/16 de cc., du 13 oct. au 23 nov. 1926. Sacrifié (70 grs).

Autopsie : Elargissement très net de la couche cartilagineuse et de la couche ostéoïde. Chapelet costal moyen et net.

Radiographie : Rachitisme très net.

Histologie : Gros rachitisme. Hypertrophie de la zone d'ossification. Irrégularité de la ligne d'ossification, avec production anormale de tissu ostéoïde.

II. — Radiation 35 grs. R. 85 + VII gouttes adrénaline

per os + injections sous-cutanées tous les deux jours de 1/16 de cc., du 13 oct. au 7 déc. 1926. Sacrifié (75 grs).

Autopsie : Développement apparent de la couche ostéoïde. Beau chapelet costal.

Radiographie : Couche ostéoïde très nettement élargie. Infiltration anarchique du calcium.

Histologie : Rachitisme peu accusé. Zone d'ossification hypertrophiée d'une façon peu marquée, irrégularité de la ligne d'ossification.

D) POUDRE DE SURRÉNALE (3 cgr. 5 par jour)

I. — Raffinage 45 grs. R. 85 + poudre de surrénale 3 cgrs 5 par jour per os, du 9 février au 28 mars 1927. Sacrifié (82 grs).

Autopsie : Epilation des flancs. Pas de rachitisme marqué. Chapelet costal très discret.

Radiographie : Rachitisme léger.

Chimie :

Cendres (% os sec)	Diaphyses : 54,1
—	Epiphyses : 42
P ² O ⁵ (% os sec)	Diaphyses : 23
—	Epiphyses : 15

II. — Raffiné 49 grs. R. 85 + surrénale 3 cgs 5 par jour, du 9 février au 6 avril 1927. Sacrifié (106 grs).

Autopsie : Couche ostéoïde très nette et irrégulière. Pas de chapelet costal très net.

Chimie :

Cendres (% os sec)	Diaphyses : 51,8
—	Epiphyses : 31,8
P ² O ⁵ (% os sec)	Diaphyses : 21,7
—	Epiphyses : 12,6

III. — Raffinement 32 grs. R. 85 + surrénale 3 cgs 5 par jour, du 9 février au 16 mars 1927. Sacrifié (55 grs).

Autopsie : Grosse épilation. Ramollissement peu accentué mais net à la coupe des tibias. Pas de chapelet.

Radiographie : Rachitisme très discret.

Chimie :

Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 53,9
—	Epiphyses : 31,5
P ² O ⁵ (% os sec).....	Diaphyses : 21,8
—	Epiphyses : 11,2

IV. — Raffiner 32 grs. R. 85 + surrénale 3 cgs 5 à partir du 9 février 1927. Mort le 9 mars 1927 (mangé par ses congénères).

V. — Raffinerie 39 grs. R. 85 + surrénale 3 cgs 5 du 9 février au 6 avril 1927. Sacrifié (84 grs).

Autopsie : Pas de signes nets à la coupe des os. Cha-pelet costal peut être légèrement hypertrophié.

Radiographie : Très léger rachitisme.

Histologie : Elargissement modérément accusé de la zone d'ossification, portant sur le cartilage sérié et la couche chondro-calcaire. Irrégularité moyenne de la ligne d'ossification avec production un peu marquée de tissu ostéoïde. En somme, rachitisme peu accentué.

Chimie :

Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 45,75
—	Epiphyses : 34
P ² O ⁵ (% os sec).....	Diaphyses : 20,16
—	Epiphyses : 13,58

VI. — Raffineur (témoin) 37 grs. R. 85 seul, du 9 février au 6 avril 1927. Sacrifié (122 grs).

Autopsie : Elargissement et irrégularité de la couche cartilagineuse. Couche ostéoïde peu nette. Pas de cha-pelet costal très affirmé.

Radiographie : Rachitisme discret (rat déjà gros).

On le voit, les résultats, en ce qui concerne l'adré-naline, ont été des plus nets. *Son pouvoir anti-rachi-tique a été trouvé absolument nul* : un rachitisme net a été constaté dans tous les cas, et confirmé par la radiographie, et pour un certain nombre d'entre eux

par l'examen histologique et l'examen chimique des os.

Bien plus, non seulement son rôle prophylactique est nul, mais encore les examens chimiques des os montrent avec évidence le rôle décalcifiant de l'adrénaline : le taux des cendres (celles-ci sont constituées pour la plus grande partie de CaO) et du P^2O^5 , est non seulement considérablement plus faible que chez le rat normal (environ la moitié pour les épiphyses) mais encore notablement inférieur à celui des témoins au régime 85 seul. Les moyennes sont les suivantes :

	Cendres ($\%$ os sec)		P^2O^5 ($\%$ os sec)	
	Diaphyses	Epiphyses	Diaphyses	Epiphyses
Rat normal	62,76	51,63	26,4	18,84
R 85	49,67	35,58	20,05	12,84
R 85 + Adrénaline..	38,22	24,5	20,3	10,72

Dans un cas le chiffre des cendres diaphysaires s'abaissait jusqu'à 28,57, celui des cendres épiphysaires à 17,28, et le P^2O^5 descendait au niveau des épiphyses au taux de 7,86 (moins la moitié du chiffre normal), Dans un autre, les épiphyses donnaient 16,47 de cendres. Ces chiffres sont suffisamment éloquents pour se passer de commentaires.

Les résultats sont un peu moins nets avec la poudre de surrénale : les rats ainsi traités n'ont présenté qu'un rachitisme assez discret (1). Cependant les exa-

(1) La présence des traces de phosphore qui a été constatée dans cette poudre ne paraît pas suffisante pour expliquer cette atténuation du rachitisme.

mens chimiques des os, donnent des moyennes comparables à celles du régime 85 :

	Cendres (% os sec)		P ₂ O ₅ (% os sec)	
	Diaphyses	Epiphyses	Diaphyses	Epiphyses
Rat normal	62,76	51,63	26,4	18,84
R. 85	49,67	35,58	20,05	12,84
R. 85 + surrénale ...	51,38	34,85	21,66	13,09

Ces observations permettent de poser les conclusions suivantes :

1° *L'adrénaline n'a aucun pouvoir prophylactique contre le rachitisme expérimental du rat blanc au régime 85, ni par voie buccale, ni par voie sous-cutanée, ni par les deux voies simultanément. Bien plus, l'examen des os au point de vue chimique montre avec évidence son rôle décalcifiant. Loin d'être un fixateur du calcium, l'adrénaline est un anti-fixateur.*

2° *La poudre de surrénale paraît atténuer légèrement le rachitisme, comme en témoignent les examens clinique et radiologique; mais l'examen chimique montre peu de différences avec le rachitisme du au régime 85 seul.*

CHAPITRE IV

Les parathyroïdes

Parmi toutes les glandes endocrines, les parathyroïdes sont celles qui paraissent avoir l'action la plus nette sur le métabolisme calcique. Un grand nombre de travaux et d'expériences en font foi. C'est surtout l'étude du métabolisme calcique dans la tétanie qui a fourni des documents importants sur ce point. La thèse récente de Turpin, sur la tétanie infantile, est une excellente mise au point de la question.

Mais si l'action des parathyroïdes sur le métabolisme calcique est solidement établie, entre autres par la méthode des bilans, par contre leur rôle dans la fixation du calcium sur le squelette est beaucoup moins net, et comme nous le verrons, nos recherches sur leur action préventive contre le rachitisme expérimental ne nous ont donné que des résultats négatifs.

Avant de relater nos expériences, nous passerons

en revue les divers travaux qui ont été faits sur la question et qui peuvent être classés en une série de paragraphes distincts :

1° Etude du métabolisme calcique dans la tétanie parathyréoprive.

2° Action des sels de calcium sur la tétanie parathyréoprive.

3° Troubles de l'ossification chez les animaux parathyréoprives.

4° Lésions parathyroïdiennes dans l'ostéomalacie, le rachitisme et la tétanie.

5° Action des extraits parathyroïdiens.

I. — ETUDE DU MÉTABOLISME CALCIQUE DANS LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE

Dès 1886, Ringer avait constaté que les contractions du muscle sartorius de la grenouille placé dans une solution concentrée de NaCl s'arrêtaient si l'on ajoutait du calcium à cette solution.

Les travaux de Lœb en 1899 sur l'influence des divers ions sur l'excitabilité neuro-musculaire, aboutissent à la conclusion suivante : Cette excitabilité est

Na

fonction du rapport ——. En d'autres termes, l'hyper-

Ca

excitabilité neuro-musculaire est la conséquence de l'appauvrissement en chaux de l'organisme. Sabbatini en 1901, Rocorini et Regoli en 1903, arrivent par l'injection de sels calciques, à diminuer l'excitabilité de l'écorce cérébrale. En 1906, Won Quest obtient une augmentation de l'excitabilité électrique du chien par

un régime pauvre en calcium. Et Mac Collum, expérimentant également sur le chien, montre que l'injection de sang privé de calcium par dialyse donne des phénomènes d'excitabilité nerveuse très marquée au niveau de la patte injectée.

L'examen du sang des animaux parathyroïdecto-

Na

misés, montre que le quotient —, normalement au-

Ca

tour de 30, s'élève à 40 ou 50, et ceci non par l'augmentation du Na, mais par diminution du Ca (Gross et Underhill). Cette hypocalcémie est constante chez les animaux parathyécprives (Mac Collum et Vœgtlin, Hastings et Murray, Salvesen). D'après Mac Collum et Vœgtlin, les parathyroïdes élaborent une substance permettant à l'organisme de fixer le calcium. Dans l'insuffisance parathyroïdienne, et surtout après parathyroïdectomie, l'élimination de la chaux augmente, il existe un véritable « diabète calcique ». L'excitabilité devient telle que la tétanie apparaît.

Les mêmes troubles du métabolisme calcique ont été constatés chez les nourrissons atteints de tétanie.

Na

Le rapport — dans leur sérum est augmenté par sui-

Ca

te de l'hypocalcémie qui est constante chez eux. Oddo, Cybulski ont constaté de l'hypercalciurie chez les enfants tétaniques. Chez ces mêmes enfants, Von Quest a trouvé une diminution de la teneur en calcium du cerveau, fait confirmé par Weigert, Silvestri, Mac Collum et Vœgtlin, Aschenheim. Cette diminution n'a

pas été retrouvée par Léopold et Reuss, ni par Cooke, chez les chiens et les chats au cours des tétanies parathyréoprives.

II. — ACTION DES SELS DE CALCIUM SUR LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE

Parhon et Urechie signalèrent les premiers, au Congrès de Neurologie de 1907, l'action sédative exercée par le chlorure de calcium, en injections intra-péritonéales, sur la tétanie expérimentale. Cette action fut confirmée par Mac Collum et Vœgtlin l'année suivante : ces auteurs constatèrent que l'injection intraveineuse de 5 à 10 cc. de lactate de chaux à 5 % suffit à arrêter rapidement les crises, et que l'ingestion de 5 gr. de ce sel supprime la tétanie chez les animaux parathyroïdectomisés.

D'après Frouin (1909), les sels de calcium nous seulement empêchent la tétanie chez les chiens parathyréoprives, mais les guérissent définitivement; en effet, après un traitement calcique prolongé pendant trois mois, les animaux peuvent être remis au régime ordinaire sans accident.

Arthus et Schafermann (1910) ont cherché à vérifier ces résultats chez le lapin, qui est plus sensible à la parathyroïdectomie. Le chlorure de calcium en injections sous-cutanées se montra inefficace et ne donna pas de survie au-delà du 6^e jour. Par contre, l'ingestion quotidienne de 1 gr. de ce sel donna aux animaux une survie prolongée sans accident.

Luckardt et Goldberg (1923) ont pu conserver, en leur donnant du lactate de chaux, des chiens recevant

un régime riche en viande, c'est-à-dire producteur de guanidine, à qui on attribue un rôle dans la pathogénie de la tétanie. La même année Salvesen, injectant du chlorure de calcium par voie intra-veineuse, supprime les convulsions chez les chiens parathyréoprives. Mais l'action par cette voie est de courte durée, l'élimination étant très rapide. Il insiste sur le danger, chez les animaux opérés, d'un régime pauvre en chaux. Faisant suite au traitement calcique, le régime lacté, riche en chaux, suffit à maintenir la calcémie à un taux normal. Si on lui substitue le régime carné, les crises réapparaissent; le danger de ce régime ne consiste pas dans sa toxicité, mais dans sa pauvreté en calcium.

Trendelenburg et Gœbel (1921) ont constaté que le cœur de grenouille immergé dans du sérum de chat rendu tétanique par la parathyroïdectomie, présente des contractions d'amplitude beaucoup plus faible que dans du sérum de chat normal. Cet effet persiste pendant toute la durée de la tétanie, et disparaît avec elle. Or, on a montré que le calcium est indispensable à la contraction normale du myocarde.

Les bons effets de sels de calcium dans la tétanie infantile, ont été constatés en 1907 par Netter et confirmés par un grand nombre d'auteurs.

Cependant Uhlemuth (1919) dénie au sel de chaux toute action spécifique. Pour lui, le thymus sécréterait une substance tétanisante normalement neutralisée par les parathyroïdes.

III. — TROUBLES DE L'OSSIFICATION CHEZ LES ANIMAUX PARATHYRÉOPRIVES

Erdheim observe, en 1906, des troubles de la calcification des dents chez les rats parathyréoprives ; six à dix semaines après l'opération apparaissent des ilots blanchâtres sur l'émail de la face antérieure des incisives, les dents deviennent friables, et l'examen histologique montre que cette friabilité est due à l'absence de calcium dans la dentine qui est du tissu osseux en voie de croissance.

En 1908, Iselin constate chez les rats parathyroïdectomisés un arrêt de la croissance avec chute des dents sans déformations osseuses à la radiographie.

L'année suivante, Canal publie un travail sur l'influence des parathyroïdes sur le processus d'ossification dans les fractures. Il constate que chez le rat la parathyroïdectomie totale, entraîne un retard dans la guérison des fractures; ce retard porte sur la substitution du cal osseux au cal cartilagineux. La parathyroïdectomie partielle est sans effet.

La même année, Morel publie son mémoire sur les parathyroïdes dans l'ostéogenèse, et conclut : « l'ablation de la plus grande partie du tissu parathyroïdien, chez le chat non encore adulte, retarde nettement le processus de réparation dans les fractures. Elle est sans action sur le chat adulte. »

En 1912, paraît un travail de Korenchevski sur « l'influence de la parathyroïdectomie sur le squelette d'animaux normalement nourris, et sur le rachitisme et l'ostéomalacie résultant de régimes déficients ». Re-

prenant les expériences de Erdheim, il étudie comparativement l'état des dents et du squelette chez des rats parathyroïdectomisés ou non, les uns à un régime normal, d'autres à un régime pauvre en calcium ou en vitamine A, ou en ces deux éléments à la fois. Les rats opérés présentèrent bien les altérations décrites par Erdheim, mais les mêmes lésions furent observées chez les rats non opérés au régime pauvre en calcium, en vitamine A, ou en ces deux éléments. Le squelette montra les mêmes altérations (chimiques, microscopiques et histologiques) avec ou sans parathyroïdectomie : os normaux avec un régime normal, lésion du type rachitique ou ostéomalacique avec un régime déficient.

Enfin Dietrich, en 1925, étudie la formation du cal chez les rats blancs parathyroïdectomisés. Son étude a porté sur 30 rats. Il commence par faire une fracture d'un côté; puis il enlève les parathyroïdes et fracture le côté opposé, comparant la consolidation d'un côté à l'autre. Il constate dans tous les cas un retard de la formation du cal. La radiographie, les coupes histologiques montrent des différences considérables entre les deux côtés. De plus, dans huit cas, il note des troubles de la calcification au niveau des dents.

IV.—LÉSIONS PARATHYROIDIENNES DANS L'OSTÉOMALACIE, LE RACHITISME ET LA TÉTANIE

En 1907, Erdheim a publié 80 observations d'ostéomalacie dans lesquelles l'examen microscopique et histologique avait révélé des lésions parathyroï-

diennes. Des cas analogues ont été rapportés par Arndt, Strauch, et plus récemment par Tremollières, Olivier, Huguenin et Heraux (1925), qui ont trouvé chez un ostéomalacique des adénomes parathyroïdiens.

Pappenheimer et Minor ont signalé une hyperplasie des parathyroïdes dans le rachitisme humain. D'après Hamett, il s'agit d'une hypertrophie compensatrice : « les troubles du métabolisme calcique caractéristiques du rachitisme, ne peuvent être identifiés avec une insuffisance parathyroïdienne, puis-

Ca

que le quotient — est modifié dans le rachitisme en
P

sens inverse de la tétanie parathyréoprive. Mais il est vraisemblable que le fonctionnement des parathyroïdes dépend de ce quotient, peut-être parce qu'un abaissement de ce quotient entraîne un hyperfonctionnement des glandes par hypertrophie compensatrice ».

D'après Ritter, le rachitisme, au début, s'accompagne de lésions histologiques des parathyroïdes, dont les cellules deviennent sombres, en même temps qu'on note de l'hyperhémie; le rachitisme grave et prolongé s'accompagne d'hypertrophie des parathyroïdes : il cite l'observation d'un enfant de deux ans dont les parathyroïdes avaient le volume de celles d'un adulte.

Quant aux lésions de ces glandes dans la tétanie, elles sont inconstantes. Erdheim, en 1905, avait signalé des hémorragies parathyroïdiennes dans trois

cas de tétanie infantile mortelle. En 1907, Yanase trouve des hémorragies parathyroïdiennes chez vingt-cinq tétaniques sur trente-cinq, alors que treize enfants non spasmophiles ne présentaient aucune lésion parathyroïdienne. Pollini, Habersfeld, arrivent aux mêmes conclusions.

Mais Harvier, dans sa thèse (1909), conclut à l'absence fréquente de lésions histologiques des parathyroïdes dans la tétanie manifeste : « En supposant démontrée l'insuffisance fonctionnelle des parathyroïdes comme substratum des manifestations tétaniques chez les enfants, il ne semble pas qu'on puisse à l'heure actuelle, d'après l'étude histologique, la généraliser à tous les cas étudiés ».

L'intégrité des parathyroïdes dans la tétanie a également été constatée par Thiemisch, Koenigstein, Oppenheimer, Lederer, Grones et Betke, Jorgensen, Bliss, Herckenberg.

Woringer, en 1923, arrive aux mêmes conclusions que Harvier : « Dans la majorité des cas, il est impossible de déceler une lésion anatomique des parathyroïdes à l'autopsie des enfants morts de spasmophilie. On est donc réduit à admettre une simple hypofonction sans substratum histologique, si l'on veut maintenir l'hypothèse de l'origine parathyroïdienne. »

Signalons cependant l'observation récente (1927) de Langeron, Dechaume, Delore et Jeannin, qui ont trouvé chez un malade mort de tétanie, des lésions de parathyroïdite syphilitique.

V. — ACTION DES EXTRAITS PARATHYROÏDIENS

L'action des extraits parathyroïdiens sur le métabolisme calcique, a été étudiée par divers auteurs. Bieling avait montré que ces extraits donnent une diminution de l'élimination globale du calcium. Manoussakis, par l'étude des bilans, constate que seule la médication parathyroïdienne est efficace et permet de réaliser un bilan calcique positif. Grove et Vines ont publié des résultats analogues: les sels de chaux seraient inefficaces contre l'hypocalcémie, mais associés au traitement parathyroïdien donneraient des résultats remarquables.

L'efficacité du traitement parathyroïdien dans la tétanie a été appréciée de façon diverse : Woringer n'a jamais eu de résultat avec les extraits parathyroïdiens Choay, et n'a jamais observé à la suite de cette médication de modifications de la calcémie. Il conclut : « L'explication de la spasmophilie du nourrisson par une insuffisance parathyroïdienne est donc à l'heure actuelle peu fondée ». Cependant, des résultats favorables ont été signalés par Vassale, Maut et Shaw, Marinesco. Pour Escherich, l'efficacité est douteuse. Rathery et Kourilsky ont publié, en 1923, un cas d'échec, alors que le chlorure de calcium intra-veineux s'était montré efficace. Par conte, Sainton a présenté, quelques jours après, une observation de tétanie guérie par injections intra-veineuses de chlorure de calcium et d'extrait parathyroïdieu à hautes doses (3 à 5 cgs pour commencer, puis doses progressives jusqu'à 15 cgs par jour, correspondant à 125 cgs

de glande fraîche); la médication par voie buccale s'était montrée inefficace.

Récemment, Collip et ses collaborateurs Clark et Scott, sont parvenus à préparer un extrait parathyroïdien extrêmement actif, grâce auquel la tétanie parathyréoprive du chien peut être prévenue ou contrôlée. Cet extrait agit en ramenant la calcémie à son taux normal. Chez le chien normal, il provoque de l'hypercalcémie, puis de l'hyperphosphatémie.

Cet extrait a été utilisé dans la tétanie humaine par Collip et Leitch, Davidson, Crile, Snell, Leisser et Shepardson, Collip et Blair, Petty, Stoner et Schaffer, Hoag et Rivkin; dans tous les cas rapportés, on obtint la disparition des signes cliniques pendant l'administration de l'extrait, en même temps qu'une augmentation de la calcémie.

Mais cette augmentation de la calcémie est-elle bien due à une augmentation de la rétention calcique, ou au contraire à une mobilisation du calcium entraînant un bilan négatif ? Greenwald et Gross, ayant mis trois chiens à un régime pauvre en calcium, déterminèrent le taux des excréctions du calcium et du phosphore avant et pendant l'injection d'extrait parathyroïdien ; les trois animaux excrétèrent plus de calcium et de phosphore pendant les injections. Les auteurs concluent que les extraits parathyroïdiens mobilisent les sels de calcium et de phosphore des réserves de l'organisme, et qu'une partie de ces sels est éliminée. « L'hypercalcémie consécutive aux injections d'extraits parathyroïdiens n'est pas due à une augmentation de l'assimilation, mais entraîne

l'augmentation des excrétiions calciques. Il est inutile de chercher par cette méthode à augmenter l'assimilation calcique, puisque le seul résultat qu'on doive en attendre est l'inverse ».

Hoag, Rivkin, Weigele et Berliner, ont étudié les effets de l'extrait parathyroïdien de Collip, sur le bilan calcique des nourrissons. Leurs résultats ne concordent pas entièrement avec les résultats expérimentaux précédents. L'extrait parathyroïdien n'a pas toujours chez le nourrisson d'effets fâcheux sur le bilan calcique. Dans quatre cas sur sept (un normal, trois rachitiques) seulement, la rétention calcique a été diminuée: dans ces cas, l'extrait parathyroïdien paraît avoir provoqué une perte de calcium de l'organisme plutôt qu'une diminution de l'absorption par l'intestin, car on nota dans tous ces cas, une augmentation de l'élimination urinaire absolue ou relative. Chez les trois autres enfants, il n'y eut pas de diminution de la rétention calcique. Deux enfants tétaniques montrèrent une légère augmentation de la rétention calcique sous l'influence des extraits (surtout nette chez l'un). Chez un enfant rachitique on nota, sous l'action des extraits, une augmentation de la rétention calcique plus marquée. Un autre rachitique reçut de l'extrait pendant vingt-cinq jours, sans que cette médication ait entraîné le moindre dépôt de calcium dans les os. (Contrôlé par la radiographie).

L'influence de l'opothérapie parathyroïdienne sur le squelette a été étudiée par Morel dans le mémoire déjà cité : il conclut de ses expériences que « l'ad-

ministration d'extraits parathyroïdiens à des lapins non encore adultes, favorise l'accroissement de l'os en épaisseur, indépendamment de la richesse en calcium du régime; elle est sans effet sur le lapin adulte ».

Reprenant les expériences de Leclerq (1913), Boez, en 1919, a étudié la teneur en chaux du squelette chez les lapins aux extraits parathyroïdiens, et l'a trouvée plus élevée que chez les témoins. Korenchevski, en 1922, n'a pas trouvé de modification du contenu calcique des os après opothérapie parathyroïdienne. Woodman (1925), a utilisé le rat comme animal d'expérience : ces animaux, nourris de pain, beurre et eau, reçurent en outre de la parathyroïde, soit en ingestion, soit en injections, mais le dosage du calcium osseux ne montra aucune différence avec les témoins.

On le voit, bien des faits contradictoires viennent, à l'heure actuelle, obscurcir la question de l'influence des extraits parathyroïdiens sur le métabolisme calcique, sur le squelette et sur la tétanie. Signalons à propos de leur action dans ce dernier cas, que pour certains auteurs (Vollmer), l'efficacité des extraits parathyroïdiens dans la tétanie, serait due à leur action sur le PH; en effet, la tétanie s'accompagne d'alcalose, et les extraits parathyroïdiens modifient le PH dans le sens de l'acidose. (Dans leur observation de tétanie avec parathyroïdite syphilitique, Langeron, Dechaume, Delore et Jeannin, ont constaté une forte augmentation de la réserve alcaline, qui était à 85, au lieu de 54 à 60 normalement).

VI. — GREFFES

Quant aux greffes de parathyroïdes tentées dans certains cas de tétanie, elles ne paraissent pas avoir donné de résultats bien encourageants. (Lange, Jager).

*
**

Au cours de nos expériences, nous avons recherché si la parathyroïde avait une action prophylactique contre le rachitisme expérimental. Nous avons utilisé un extrait parathyroïdien Choay préparé avec des glandes desséchées de bœuf et de cheval, contrôlées histologiquement, à la dose de 1/4 de milligramme par jour, par voie buccale, pendant un mois et demi. Trois rats de 30 à 40 gr. au régime 85, traités de cette façon, ont présenté un rachitisme extrêmement net, tant au point de vue clinique que radiographique ou chimique. Par suite d'un hasard fâcheux, l'examen histologique n'a pu être pratiqué, mais les autres examens donnaient des résultats si nets, que nous n'avons pas jugé utile de recommencer l'expérience.

OBSERVATIONS

I. — Rafrâichissant 34 grs. R. 85 + 1/4 milligr. parathyroïde, du 26 mars au 4 mai 1927. Sacrifié (71 grs).

Autopsie : Zone ostéoïde nette. Très beau rachitisme au niveau des tibias. Très beau chapelet costal.

Radiographie : Très beau rachitisme.

II. — Rafrâichissement 47 grs. R. 85 + 1/4 milligr. parathyroïde, du 26 mars au 4 mai 1927. Sacrifié (97 grs).

Autopsie : Rachitisme, zone ostéoïde nette. Chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme net.

III. — Rafrâichissoir 37 grs. R. 85 + 1/4 milligr. parathyroïde, du 26 mars au 10 mai 1927. Sacrifié (90 grs).

Autopsie : Très beau rachitisme tibial. Chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme très net.

IV. — Rafrâichir (témoin) 39 grs. R. 85 seul, du 26 mars au 10 mai 1927. Sacrifié (92 grs); gros rachitisme (autopsie et radiographie).

Voici le résultat des dosages pratiqués chez l'un d'eux, comparés aux chiffres obtenus chez le rat normal et au régime 85 seul :

	Cendres (‰ os sec)		P ₂ O ₅ (‰ os sec)	
	Diaphyses	Epiphyses	Diaphyses	Epiphyses
Rat normal	62,76	51,63	26,4	18,84
R. 85	49,67	35,58	20,05	12,84
R. 85 + parathyr.....	41,6	19,11	18,29	8,16

Il existe donc une diminution nette des cendres et du P₂O₅ au niveau des épiphyses, non seulement par rapport au rat normal, mais par rapport au régime 85.

Nous pouvons donc conclure de ces expériences que : *La poudre de parathyroïde en ingestion, n'a aucun pouvoir prophylactique contre le rachitisme expérimental du rat blanc au régime 85.*

CHAPITRE V

La thyroïde

Le rôle de la thyroïde dans le métabolisme de la chaux est assez mal connu. Cependant, un certain nombre de faits plaident en faveur de sa réalité.

I. — CŒEXISTENCE DE LÉSIONS THYROÏDIENNES ET DE RACHITISME OU D'OSTÉOMALACIE

Bourneville et Hertogue ont voulu assimiler les lésions osseuses des myxœdémateux au rachitisme: en réalité, il s'agit de lésions tout à fait différentes (Siegert et Spillmann). Il y a dans le myxœdème arrêt de développement, le squelette reste petit; il y aurait, d'après Hofmeifter, Eiselsberg, Hanau, une faible calcification des os; on noterait également la persistance des cartillages épiphysaires (Marfan, Jeandelize, Guinon).

L'association d'ostéomalacie et de lésions thyroïdiennes ne serait pas exceptionnelle (Basedow: Huti-

nel, Mœbius, Revillod, Tolot et Sarvonat; goître simple : Hœnnicke). Il ne serait pas rare de constater des fractures spontanées chez les basedowiens. L'augmentation du corps thyroïde a été signalée dans l'ostéogénèse imparfaite (Railton, Bauer, Niklas).

On peut voir des lésions osseuses chez les enfants de parents thyroïdiens. Une observation de Maggiore montre un père basedowien dont le fils présentait des lésions rachitiques et achondroplasiques. Carazani signale un cas analogue. Haushalter a vu un enfant achondroplasique de mère goîtreuse, Concetti un enfant rachitique de mère hypothyroïdienne : le rachitisme fut très amélioré par le traitement thyroïdien. Rappelons enfin l'observation de Plauchu et Laurent, rapportée à la Société des Sciences médicales, le 8 juin 1908 : il s'agit d'un enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite avec fractures spontanées multiples intra-utérines; la mère avait subi, à 18 ans, une thyroïdectomie partielle avec énucléation d'un volumineux goître kystique; puis elle eut trois grossesses normales avec enfant sain; au cours de la quatrième grossesse apparurent des signes basedowiens et un kyste thyroïdien, et elle accoucha d'un enfant présentant les lésions osseuses signalées.

C'est sur ces faits que s'appuient Parrhon et Papi-nian, pour affirmer le rôle de la thyroïde dans la fixation du calcium, rôle sur lequel Senator, Moraczewski, avaient déjà attiré l'attention. Mais des faits plus précis, des expériences étaient nécessaires pour étayer cette hypothèse.

II. — THYROÏDE ET CALCÉMIE

L'étude des variations de la calcémie suivant les états thyroïdiens a donné, jusqu'à présent, des résultats assez peu concordants. D'après Scholtz, Haushalter et Guérin, la thyroïdectomie augmente les éliminations calciques et donne de l'hypocalcémie. Il y aurait, au contraire, pour Herzfeld, Lubowski, Leicher, hypocalcémie chez les hyperthyroïdiens et hypercalcémie chez les myxœdémateux. Enfin Castex et Schteingart (1925), qui ont étudié la calcémie chez vingt-quatre malades présentant des troubles thyroïdiens nets (Basedow, hyper ou hypothyroïdie, myxœdème), n'ont pas trouvé de relation entre la fonction thyroïdienne et la calcémie.

II. — ACTION DE LA THYROIDECTOMIE SUR LE SQUELETTE

L'ablation du corps thyroïde chez l'animal en voie de croissance, entraîne un arrêt du développement osseux, avec retard de l'ossification par non-développement des cartilages épiphysaires (Gley). Les os seraient fragiles après l'intervention.

Vaglio, ayant enlevé le corps thyroïde de trois lapins qui moururent en quelques semaines de cachexie, constata à l'autopsie des lésions osseuses caractérisées macroscopiquement par de la fragilité, une hypertrophie notable du cartilage de conjugaison et un chapelet costal, et histologiquement par de l'hypertrophie et de l'irrégularité du cartilage, avec prolifération des éléments médullaires et congestion marquée.

Claude et Rouillard, ayant pratiqué la thyroïdectomie chez deux lapins mâle et femelle, constatèrent

chez leurs descendants des lésions macroscopiques et microscopiques exactement comparables à celles du rachitisme humain : chapelet costal, tuméfaction des épiphyses, ramollissement osseux, hypervascularisation, élargissement de la couche chondroïde et irrégularité du cartillage.

Cependant, l'analyse des cendres osseuses après thyroïdectomie, n'a montré à Hammet aucune modification du taux du calcium.

IV. — MODIFICATIONS THYROÏDIENNES AU COURS DES FRACTURES EXPÉRIMENTALES

Les travaux récents de Goldner sont intéressants à cet égard. Il a étudié la structure histologique du corps thyroïde au cours de l'évolution des fractures expérimentales chez le cobaye, et a constaté des signes d'hyperfonctionnement de la glande pendant la période comprise entre l'apparition du tissu ostéoïde et celle du cal osseux provisoire. Il conclut que : « cet hyperfonctionnement de la thyroïde, au moment même de l'apparition du tissu ostéoïde relève de la part que la thyroïde prend à la fixation des sels de chaux ».

V. — TROUBLES INTESTINAUX D'ORIGINE THYROIDIENNE ET MÉTABOLISME CALCIQUE

Levi et Rothschild, étudiant les troubles intestinaux consécutifs aux lésions thyroïdiennes (constipation des hypothyroïdiens, diarrhée des Basedow) émettent l'hypothèse que le corps thyroïde agirait sur l'appareil neuro-musculaire intestinal par un mécanisme physico-chimique se rapportant au métabolisme du

calcium. En effet, le calcium a une action modératrice, il diminue l'excitabilité neuro-musculaire, le sodium ayant au contraire une action excitatrice (Loeb). Les purgatifs agiraient par l'intermédiaire du système neuro-musculaire en diminuant la concentration des ions calcium libres dans l'organisme. Leur action peut être inhibée par les sels de calcium. La constipation hypothyroïdienne serait due à la dépression neuro-musculaire de l'intestin, due à une concentration protoplasmique de l'ion calcium. La diarrhée basedowienne serait due à une diminution de cette concentration.

VI. — THYROÏDE ET ATHÉROME

Les rapports de la thyroïde avec l'athérome sont expliqués par les divers auteurs de façon assez contradictoire. Le corps thyroïde aurait une action anti-athéromatisante: fréquence de l'athérome dans l'insuffisance thyroïdienne (Haushalter et Jeandelize), athérome expérimental du lapin empêché par la thyroïdine (Etienne et Parisot). Cette action anti-athéromatisante n'est d'ailleurs pas contraire à l'hypothèse du rôle calcifiant de la thyroïde, car, comme l'ont montré Etienne et Fritsch, l'athérome n'est pas dû à la sursaturation de l'organisme par la chaux, mais s'accompagne au contraire de décalcification.

Mais Lortat-Jacob et Sabareanu ont observé, au contraire des auteurs précédents, que la thyroïdec-tomie empêcherait l'évolution de l'athérome expérimental.

VII. — ACTION DES EXTRAITS THYROÏDIENS

Les effets de l'opothérapie thyroïdienne sur le métabolisme calcique, ont été assez diversement interprétés. Pour Silvestri et Fossati, Moraczewski, l'extrait thyroïdien à doses modérées favorise la rétention calcique. Schiff, Grove et Vines ont obtenu des résultats inverses. Leicher a vu l'ingestion prolongée de thyroïdine, même à faible dose, abaisser le taux de la calcémie. Œltramare a constaté, au contraire, son élévation.

Parhon, utilisant la même médication à doses progressives (5, 10 puis 30 centigr.) chez le lapin, n'a pu obtenir de bilan calcique positif : les pertes en chaux correspondant aux doses précitées furent : 0 g. 007, 0 g. 228 et 0 g. 662 par kilo d'animal, de sorte que le déficit calcique semble proportionnel à la dose d'extrait ingérée.

Schabad, étudiant le métabolisme calcique chez un enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite sous l'influence de diverses médications, n'a pu obtenir avec la thyroïdine qu'un bilan négatif.

Cependant Parhon et Urechie, Papinian, ont fait remarquer que les extraits thyroïdiens et les sels de chaux seraient efficaces dans les mêmes affections (hémophilie, eczéma, urticaire, arthritisme).

Quant à l'action des extraits thyroïdiens sur le squelette, elle ne paraît pas favorable.

Signalons cependant que pour Gauthier de Charolles, Hanau, ces extraits hâteraient la consolidation dans les fractures et donneraient même des cals

exubérants, et que d'après Meynier, ils auraient une action favorable dans le rachitisme. Mais cette action favorable n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs, et une observation de Bernheim-Karrer montre, au contraire, l'apparition possible de stigmates rachitiques au cours d'un traitement thyroïdien.

Rappelons les expériences de M. Mouriquand, Michel et Sanyas : ayant donné à des cobayes de l'extrait thyroïdien à hautes doses (25 milligr. d'extrait Choay par jour), ils observèrent des manifestations osseuses plus ou moins précoces, suivant le régime, avec fragilité osseuse extrême et fractures spontanées; la mort survenait du 20^e au 55^e jour. Histologiquement, il n'y avait pas de lésions scorbutiques, en particulier pas d'aspect fibrillaire de la moëlle, pas d'hémorragies sous-périostées, mais seulement une grande fragilité. Les cobayes ayant reçu 40 cc. de jus de citron par jour, survécurent plus longtemps, mais finirent par mourir aussi. Si l'on cessait l'extrait thyroïdien, on notait une amélioration nette mais passagère, et les troubles reprenaient leur évolution progressive.

*
**

Nous avons étudié l'influence de la poudre de thyroïde sur le rachitisme expérimental. Nous avons donné à nos rats au régime 85 un quart de cachet de 25 milligr. de poudre de thyroïde par jour. Malheureusement cette médication est souvent mal supportée; beaucoup d'animaux ainsi traités ne prennent pas de poids ou même se mettent à maigrir, et finissent par mourir de cachexie, sans qu'on trouve chez

eux de lésions rachitiques. Cette absence de rachitisme s'explique soit par la mort trop précoce pour que les lésions rachitiques aient eu le temps de se développer, soit surtout du fait de *l'absence de croissance*.

OBSERVATIONS

I. — Raccordement 37 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr., thyroïde à partir du 7-8-26. Trouvé mort le 26-8-26. Pas de rachitisme.

II. — Raccorder 37 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr. thyroïde à partir du 7-8-26. Trouvé mort le 27-8-26 (28 grammes). Pas de rachitisme (perte de poids de 9 grs).

III. — Raccord 35 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr., thyroïde, à partir du 7-8-26. Trouvé mort le 30-8-26 (35 grammes). Pas de rachitisme (poids stationnaire).

IV. — Raccordeuse 39 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr., thyroïde à partir du 7-8-26. Trouvé mort le 30-8-26. Pas de rachitisme.

V. — Raccordeur 39 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr. thyroïde, à partir du 7-8-26. Trouvé mort le 9-9-26 (52 grs). L'animal avait donc pris 13 grs.

Autopsie : Rachitisme typique au niveau du tibia et du fémur, léger chapelet.

VI. — Raccodement 37 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr., thyroïde à partir du 7-8-26. Trouvé mort le 17-9-26 (52 grs : prise de poids, 15 grs).

Autopsie : Rachitisme net d'intensité moyenne du tibia et du fémur, léger chapelet.

VII. — Rade 47 grs. R. 85 + 1/4 cachet 25 milligr., thyroïde à partir du 9-9-26. Trouvé mort le 20-9-26 (38 grs).

Autopsie : Gros amaigrissement. Bande mince de tissu ostéoïde au niveau du tibia.

VIII. — Radeau 44 grs. R. $85 + \frac{1}{4}$ cachet 25 milligr. thyroïde à partir du 9-9-26. Trouvé mort le 20-9-26 (36 grs).

Autopsie : Malgré l'amaigrissement, il existe une bande de tissu ostéoïde (?) ressemblant à celle du rachitisme au niveau du tibia et du fémur, mais nettement moins épaisse. L'absence de radiographie ne permet pas de rien affirmer.

IX. — Raquitter 35 grs. R. $85 + \frac{1}{4}$ cachet 25 milligr., thyroïde à partir du 9-9-26. Trouvé mort le 20-9-26 (32 grs).

Autopsie : Bande ostéoïde un peu élargie.

X. — Rader 44 grs. R. $85 + \frac{1}{4}$ 25 milligr., thyroïde à partir du 9-9-26. Alternatives d'amaigrissement et de reprise de poids. Sacrifié au 40^e jour, le 20-10-26 (56 grs).

Autopsie : Léger chapelet. Pas d'hypertrophie nette de la couche ostéoïde au niveau du tibia.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Ainsi sur 10 rats à la poudre de thyroïde, 9 sont morts spontanément, 1 seul a survécu jusqu'au 40^e jour. Trois rats seulement ont présenté une augmentation de poids, les 7 autres sont restés stationnaires ou ont maigri notablement; aucun de ces derniers ne présentait de rachitisme. Sur les 3 rats ayant pris du poids, 2 présentaient un rachitisme net.

Ces expériences permettent donc de poser les conclusions suivantes : *L'extrait thyroïdien entraîne, dans la majorité des cas, un arrêt de la croissance incompatible avec le développement des lésions rachitiques. Lorsque la croissance est suffisante, les lésions rachitiques apparaissent. L'extrait thyroïdien paraît donc inefficace contre le rachitisme expérimental.*

CHAPITRE VI

Les autres glandes endocrines

Ainsi, surrénale, thyroïde et parathyroïde ne nous ont donné que des résultats négatifs au point de vue de la fixation du calcium. L'action des autres glandes endocrines et encore très mal précisée. L'activité des produits opothérapiques qui s'y rattachent est inégale. Nous n'avons pas d'expériences personnelles à leur sujet, mais nous avons cru bon cependant de rappeler rapidement les travaux qui ont paru sur ces questions.

I. — *Les glandes génitales.* Les glandes sexuelles paraissent jouer un certain rôle dans le métabolisme calcique, mais ce rôle est encore assez mal connu.

L'augmentation de longueur des os chez les mâles castrés est due à un retard considérable de l'ossification des cartilages juxta-épiphysaires, à la persistance du cartilage de conjugaison au-delà des limites normales (Ancel et Bouin). Chez eux, le cartilage hyoïde reste cartilagineux (Mohammed et Guindy).

Quant au rapport des modifications du squelette avec les échanges minéraux, les résultats sont contradictoires : pour Hugo Luthge, la castration n'influence pas les échanges phosphoriques. Mais pour Saggio, il faut tenir compte de l'âge : expérimentant chez le lapin, il a constaté que chez l'adulte ces échanges ne sont pas modifiés, mais que chez le lapin jeune, la castration entraîne une rétention notable du phosphore. Lortat-Jacob et Sabareanu ont montré que chez le lapin, l'ablation des testicules favorise considérablement l'apparition de l'athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines selon la méthode de Josué ; mais Fritsch a montré que cet athérome par injections répétées d'adrénaline n'était pas dû à l'hypercalcémie, mais s'accompagnait au contraire de décalcification.

L'action de l'ovaire a été plus étudiée, mais là aussi, avec nombre de résultats discordants.

Divers auteurs ont recherché le taux de la calcémie suivant les états sexuels. D'après Blair Bell, il y aurait un cycle menstruel de calcium, fait contesté par Shermann, Gillet et Pape, qui ont trouvé une calcémie invariable.

Mazzocco et Bustos Moron ont étudié la calcémie pendant la grossesse et après l'accouchement. La fréquence de l'ostéomalacie pendant la grossesse, connue depuis Stein, faisait présumer que cet état s'accompagne d'hypocalcémie. Les auteurs ont dosé la calcémie de dix femmes saines non enceintes, de vingt-neuf femmes en état de grossesse avancée, et de dix-sept accouchées récentes. Ils ont obtenu les

moyennes suivantes : 8 milg. 77 pour 100 cc. chez les femmes enceintes, 8 milg. 79 après l'accouchement et 9 milg. 19 chez les témoins. Il existe donc pendant la grossesse et l'état puerpéral une hypocalcémie légère mais réelle. Celle-ci serait sans rapport avec l'évolution de la grossesse ou les accidents gravidiques, en particulier l'eclampsie.

Malamud et Mazzocco, étudièrent la calcémie chez les femmes réglées ou en ménopause, et trouvèrent une moyenne de 7 milg. 76 de calcium pour 100 cc. chez les femmes réglées, et de 6 milg. 62 chez les femmes ayant atteint la ménopause; il y aurait donc une différence notable. Leur conclusion est que la ménopause naturelle ou occasionnelle (lactation), diminue le calcium sanguin. Au contraire, dans certains cas de ménopause précoce (endocrinopathies, syphilis, castration), il y aurait hypercalcémie.

L'hypocalcémie gravidique a été contestée par Jansen; d'après lui, la grossesse ne modifie pas le taux du calcium sanguin sauf dans certains états pathologiques comme l'eclampsie.

L'action de la castration ovarique sur le métabolisme calcique est encore mal connue. De nombreux auteurs ont signalé l'influence favorable de la castration sur l'ostéomalacie (Fehling, Stern, Crudden-Fochier). Cependant Adler a constaté une diminution de la calcémie après castration ou irradiation ovarienne par les rayons X. Ce fait a été confirmé par Dalsace et Guillaumin ; ces auteurs étudiant le métabolisme du calcium et du phosphore chez cinq malades, constatèrent dans quatre cas sur cinq, un abais-

sement indiscutable de la calcémie après l'intervention; de plus, chez trois malades, ils trouvèrent un abaissement considérable de l'hyperphosphatémie préalablement observée. « Si l'on considère le sang, écrivent-ils comme un miroir fidèle des variations du taux de ces minéraux dans l'organisme, leur abaissement post-opératoire semble confirmer les constatations expérimentales faites par Heymann (qui a trouvé une diminution de la teneur totale en phosphore chez les rattes après ovariectomie, diminution portant surtout sur le squelette) et l'hypothèse ingénieuse de Leriche qui considère que certaines douleurs osseuses et musculaires survenant après la castration, sont dues à une carence minérale ». En effet, Leriche a montré que ces douleurs cèdent aisément à l'emploi du phosphore :

« J'ai été amené, dit-il, à essayer le phosphore dans ces cas, à la suite des travaux qui ont montré la nécessité de la présence du phosphore pour que se fasse la fixation du calcium sur le squelette. J'interprétais, en effet, ces douleurs comme étant l'expression d'un certain degré d'ostéoporose, de quelque chose comme une ostéomalacie en puissance et il me parut indiqué d'essayer cet agent nécessaire à la recalcification. En mars 1920, chez une femme de 30 ans que j'avais opérée deux fois en quelques mois pour des kystes dermoïdes doubles des ovaires, et que j'avais dû finalement castrer, je fis donc prendre de l'huile phosphorée; le résultat fut surprenant : en 15 jours, alors que les bouffées de chaleur persistaient, et qu'on avait peine à lutter contre une obésité commençante, les

douleurs disparurent complètement, et elles n'ont pas réapparu dans les mois suivants. Les signes d'insuffisance ovarienne ont au contraire persisté.

« Depuis lors, j'ai essayé dans sept autres cas, et toujours en quelques semaines les malades ont été transformées, mais il a fallu parfois poursuivre le traitement pendant deux ou trois mois, les douleurs reparaisant si on cessait...

« ... Comment expliquer cette action du phosphore ? Physiologiquement, elle n'est peut-être pas surprenante. Comme je l'ai déjà dit plus haut, il est établi que le phosphore est nécessaire à la fixation du calcium sur le squelette, et il est bien permis de supposer que la castration entraîne un trouble du métabolisme du calcium. Evidemment, ce n'est là qu'une hypothèse et non une certitude, mais la supposition est en harmonie avec ce que nous savons des troubles de la nutrition qu'amène la castration. En fait, les ostéoporoses et les ostéomalacies sont souvent douloureuses sans qu'on sache d'ailleurs pourquoi... »

Mais tous les auteurs n'ont pas trouvé d'hypocalcémie après la castration. Leicher signale, au contraire, une augmentation de la calcémie après l'intervention. Le même fait a été constaté par Blanchetierre qui a trouvé chez six sujets après ovariectomie, une augmentation de la calcémie, allant de 10 milg. 4 à 19 milg. pour 100 cc.; chez quatre sujets après la ménopause, le calcium atteignait les chiffres de 10 milg. 4, 11 milg. 4, 17 milg. et 25 milg. 7 pour 100 cc. Le rapport $K + Na$ égal à 36,4 normalement, s'abais-

serait à 21,5 après ovariectomie, et à 16,6 après castration, du fait de l'augmentation du calcium.

D'après Curatello et Tarulli, Pinzani, la castration entraîne, chez la chienne, une diminution des éliminations du phosphore et du calcium. Gulié et Mossi, au contraire, ont constaté, chez les mêmes animaux, une augmentation de l'élimination du phosphore sous l'influence de la castration. Reach n'a trouvé aucune différence de la calcémie entre les souris castrées et les témoins. Lambert a obtenu des résultats différents suivant l'espèce animale : chez la lapine, la castration augmenterait l'excrétion phosphorée, alors que chez la chienne cette excrétion serait diminuée après l'intervention.

Signalons encore les relations décrites par certains auteurs entre l'ovaire et l'affection connue sous le nom d'ostéogénèse imparfaite, bien qu'on admette à la maladie une autre pathogénie que la fixation défectueuse du calcium. Niklas a rapporté un cas d'ostéogénèse imparfaite où l'ovaire était beaucoup plus développé que normalement à la naissance ; d'autre part, des kystes sont fréquemment signalés dans cette affection. Scholtz a traité un cas d'ostéogénèse imparfaite avec du lait de chèvre ovariectomisé : les fractures ne se seraient pas reproduites. Schabad a cherché à reproduire cette expérience, mais, après l'intervention, la sécrétion lactée était tarie.

On le voit, tous ces faits sont bien contradictoires, et il est difficile d'en tirer une conclusion ferme sur

l'action des glandes sexuelles sur la fixation du calcium.

II. *Le thymus*. — Il jouerait également, d'après certains auteurs, son rôle dans le métabolisme calcique. Quelques expériences en font foi.

L'action de la thymectomie expérimentale sur le squelette a été étudiée, dès 1858, par Friedleben, qui note, chez le jeune chien mort après l'intervention, un ramollissement de la diaphyse des os longs, avec élargissement du cylindre médullaire et amincissement du périoste. Plus tard, Tarulli et Lo Monaco (1894 et 1897) constatent après thymectomie des lésions rachitiques, et un retard considérable de la croissance, faits confirmés par Ghika et Cozzolino.

Ces expériences sont renouvelées en 1903 par Basch, qui obtient un retard de croissance, avec os mous, flexibles, décalcifiés; chez les animaux opérés, se produisent des fractures spontanées, dont le cal reste mou et très petit; on note un amincissement et une diminution de consistance de l'os compact, une augmentation du cartilage; l'ossification est tardive et la calcification incomplète; pendant les quatre ou cinq semaines qui suivent l'intervention, la chaux éliminée par les urines est doublée. Ces résultats ont été confirmés par Baracci, Sommer et Flaken, Ranzi et Tandler, Mac Lennan, Gley, Cadéac et Guinard, Hofmeister, Jeandelize, Beclard, Landenbach.

Matti, étudiant ces lésions osseuses avec les contrôles radiologique et histologique, a cru pouvoir les identifier avec le rachitisme. D'après Maranon, le thymus jouerait, dans cette affection, un rôle pré-

pondérant. Pour Klose et Vogt, la thymectomie crée « une maladie thymogène spécifique des os », laquelle, d'après Cardenal, Soli, peut simuler le rachitisme, l'ostéoporose ou l'ostéomalacie. Klose note, chez les animaux opérés, une flexibilité et une fragilité extrême des os ; le squelette se développe de façon incomplète, les animaux restent petits et ne tardent pas à mourir de cachexie ; l'examen histologique des os révèle une prolifération importante de la zone ostéoïde non calcifiée.

Lucien et Parisot, d'après l'étude des radiographies, considèrent comme identiques les lésions rachitiques et celles des animaux thymectomisés. Mais cette identité est discutée par Hutinel. En effet, expérimentalement Fischl n'a pu reproduire les lésions observées par Basch. D'autre part, on peut remarquer, avec Marfan, que le thymus est souvent hypertrophié chez les rachitiques. Cependant, il reste certain que la thymectomie influe notablement sur l'ossification.

D'après Soli, les œufs des poules thymectomisées ne présentent pas de coquille, ou une coquille très pauvre en chaux, pendant une à trois semaines après l'intervention.

Par quel mécanisme agirait le thymus sur le métabolisme calcique ? D'après Klose et Vogt, la thymectomie entraîne de l'acidose, qui est à l'origine des lésions osseuses. Pour Liesegang, le thymus exercerait, en effet, une action neutralisante sur les acides organiques, et jouerait un rôle prépondérant dans la synthèse des nucléines ; l'acide phosphorique n'étant plus

utilisé pour la formation de ces corps, il en résulterait une intoxication acide, d'où décalcification. Selon Macciotta, la thymectomie est suivie de diminution du PH et de la réserve alcaline ; elle aurait pour effet d'arrêter les phénomènes tétaniques consécutifs à la parathyroïdectomie ; la tétanie serait due à un hyperfonctionnement du thymus.

L'action du thymus sur le métabolisme calcique paraît donc nettement établie. Cependant les extraits thymiques paraissent avoir donné jusqu'à présent peu de résultats. Ils ont été essayés sans grand succès dans le rachitisme par Stoeltzner et Lissauer ; Mettenheimer et Mendel les déclarent inefficaces. Pourtant, György et Vollmer signalent, à la suite de leur emploi, une amélioration clinique coïncidant avec une augmentation du phosphore sérique. Manoussakis, par l'emploi simultané de ces extraits et de sels de chaux, n'a pu obtenir chez ses tuberculeux de bilan calcique positif.

III. *L'hypophyse.* — Quelques auteurs ont voulu faire jouer un rôle à l'hypophyse dans la fixation du calcium. Pincherle et Maggesi auraient trouvé fréquemment des lésions histologiques de l'hypophyse dans la spasmophilie. Les extraits hypophysaires auraient donné de bons résultats à Bab dans l'ostéomalacie, à Klotz dans le rachitisme. Schabad signale, sous l'influence de cette médication, une amélioration des rétentions calciques dans un cas d'ostéogénèse imparfaite. Mais Manoussakis, en associant l'extrait d'hypophyse à différents sels de chaux, a pu abaisser le taux de la calciurie, mais non celui du

calcium fécal, de sorte que le bilan de ses tuberculeux resta toujours négatif.

IV. *La rate*, aurait également une action. D'après Harrower, l'opothérapie splénique élèverait le taux de la calcémie. Abelous a trouvé, chez les animaux splénectomisés, une élimination globale du calcium fortement augmentée par rapport à celle des témoins.

V. Enfin, la *moelle osseuse*, aurait, pour Bosanyi, une action anti-rachitique : la substance anti-rachitique existerait dans la moelle osseuse saine, mais non dans la moelle d'animaux rachitiques, elle ne serait pas contenue dans le cartilage sain ou malade.

Mais tous ces faits manquent trop de précisions pour appuyer de façon ferme l'hypothèse du rôle de ces glandes dans la fixation de la chaux.

CHAPITRE VII

Les vitamines et l'huile de foie de morue

L'importance du facteur diététique, et, en particulier, des vitamines, dans l'étiologie du rachitisme, a donné lieu à un nombre considérable de travaux et de discussions, qui sont résumées dans la thèse de Lieux : « Le rachitisme est-il une maladie par carence ? ».

Les travaux déjà anciens de Hopkins et de Funk, tendaient à faire admettre que le rachitisme survient par insuffisance d'un facteur alimentaire que l'on trouve dans le lait maternel et aussi dans l'huile de foie de morue, mais qui fait défaut dans le lait stérilisé. Pour Funk, le rachitisme est une avitaminose, et il s'appuie, pour fonder cette théorie, sur les faits suivants :

1° Les grandes variations qui existent dans la quantité des vitamines du lait.

2° L'existence plus rare et la bénignité plus grande du rachitisme chez les enfants au sein.

3° L'effet bien connu de l'alimentation au sein chez les enfants rachitiques.

4° L'alimentation insuffisante et souvent mal ordonnée des nourrices.

5° Les suites désastreuses de l'alimentation des enfants avec des farines pauvres en vitamines.

6° Les effets remarquables de l'huile de foie de morue sur le rachitisme.

7° Enfin les lésions osseuses des autres avitaminoses, scorbut et maladie de Barlow, qui diffèrent bien dans leur ensemble du rachitisme, mais présentent cependant un caractère commun : l'arrêt de dépôt calcaire dans les os.

Mais c'est en vain que Funk a essayé d'isoler la vitamine anti-rachitique du lait maternel. Sa théorie restait une hypothèse.

En 1918, les expériences de Mellanby, dont nous avons parlé à propos du rachitisme expérimental, tendaient à faire admettre comme origine du rachitisme la carence en liposoluble.

Mais les travaux ultérieurs des auteurs américains, Mac Collum, Simmonds, Shipley et Park d'une part, Hess, Sherman et Pappenheimer de l'autre, ont montré qu'il n'en était rien, et que l'adjonction au régime rachitigène de beurre (qui contient la vitamine A) n'empêche pas l'apparition du rachitisme, non plus d'ailleurs que l'adjonction de levure (vitamine B) ou de jus d'orange (vitamine C).

Rappelons que MM. Mouriquand, Leulier et Michel ont montré qu'il n'existait pas, dans l'avitaminose C, de trouble du métabolisme du calcium os-

seux: malgré les apparences qui montrent la fragilité osseuse chez les cobayes scorbutiques, les dosages ne montrent dans les os malades ni décalcification ni déphosphorisation.

Il semble qu'il faille admettre l'existence d'une quatrième vitamine, non encore isolée, régulatrice du métabolisme calcique, la vitamine anti-rachitique ou vitamine D (1).

Ce n'est donc pas, comme le croyait Mellanby, à sa haute teneur en vitamine A que l'huile de foie de morue doit sa remarquable efficacité.

Celle-ci est connue empiriquement depuis fort longtemps. De temps immémorial, elle était consommée dans les pays du Nord, où elle avait la réputation de rendre la santé aux enfants débiles. Mais ce n'est qu'à la fin du XVIII^{me} siècle que Percival et Darbey l'introduisirent dans la pharmacopée.

Depuis un siècle, l'huile de foie de morue est devenue, avec Bretonneau et Trousseau, un médicament classique du rachitisme. Trousseau raconte, dans ses cliniques comment, en 1827, Bretonneau fut amené, de façon toute empirique, à préconiser cette médication : « Il y avait à Tours, une famille hollandaise à laquelle l'éminent praticien donnait ses

(1) Les recherches expérimentales de Watanabe sur l'influence des avitaminoses sur la guérison des fractures ont donné des résultats intéressants. Soumettant des cobayes à un régime carencé (avoine sèche, mélange salin d'Osborn et eau) ; il a constaté chez eux des troubles graves de la guérison des fractures expérimentales, troubles caractérisés par une absence presque complète de tissu osseux néoformé. Chez les rats, la consolidation se produit, mais l'examen histologique montre une calcification incomplète. Il conclut que dans les avitaminoses l'organisme garde moins bien le calcium que chez le sujet normal.

soins. Un des enfants, âgé de 15 mois, devint rachitique au plus haut degré. Depuis quatre ou cinq mois Bretonneau luttait inutilement contre le mal, épuisant toute la série des médications conseillées à cette époque, lorsque le père de l'enfant lui dit que son fils aîné, atteint de la même maladie, avait été guéri, en Hollande, par un remède populaire, l'huile de poisson. Bretonneau l'engagea à employer le même moyen sur le jeune malade, et le succès fut si incroyablement rapide que mon illustre Maître en fut frappé. »

Les auteurs américains ont apporté à cette thérapeutique jusque-là purement empirique, une consécration expérimentale. Mac Collum, Simmonds, Shipley et Park montrèrent qu'il suffit d'ajouter au régime rachitigène quelques gouttes d'huile de foie de morue pour empêcher l'apparition du rachitisme. Et l'huile de foie de morue n'a pas seulement un pouvoir prophylactique, mais possède encore une action curative, aussi bien sur le rachitisme expérimental que sur le rachitisme humain, comme Howland et Kramer l'on montré à l'aide de radiographies en série (1).

Comment agit l'huile de foie de morue dans le rachitisme ? Les expériences déjà anciennes de Schabad avaient montré que l'huile de foie de morue agit

(1) Roger, Binet et Vagliano ont montré que les graisses du poumon ont également un rôle dans la fixation du calcium. En ajoutant au régime 85 2 % de graisse extraite du poumon de chien par l'alcool et par l'éther, on empêche l'apparition du rachitisme du rat blanc. La quantité de phosphore contenue dans ces graisses est insuffisante pour expliquer ce résultat. Il faut admettre que les graisses du poumon contiennent la vitamine anti-rachitique.

en augmentant la rétention calcique dans le rachitisme. Ce fait a été confirmé par les auteurs américains. Park, Powers et Guy, expérimentant sur le rat, ont obtenu, après administration d'huile de foie de morue, une forte augmentation de la calcémie dans presque tous les cas, en même temps qu'une augmentation inconstante du phosphore sérique. Ces expériences prouvent l'influence régulatrice de l'huile de foie de morue sur le métabolisme du calcium et du phosphore. « C'est un fait extraordinaire qu'une substance ne contenant ni calcium ni phosphore, administrée à un animal dont le sang est déficient en ces éléments, aie le pouvoir de faire monter leur taux dans le sang jusqu'à la normale, ou près de la normale, et de rétablir ainsi l'équilibre normal. L'huile de foie de morue a ce pouvoir extraordinaire » (Park). Elle permet l'utilisation maxima de quantités minimales de calcium et de phosphore du régime, en diminuant beaucoup les déchets.

*
**

Toutes nos expériences montrent l'efficacité remarquable de l'huile de foie de morue dans le rachitisme expérimental. Il suffit d'ajouter 3 gouttes d'huile de foie de morue au régime 85 pour empêcher l'apparition du rachitisme.

OBSERVATIONS

I. — Racinal (témoin) 33 grs. R. 85 seul, du 21 août au 4 oct. 1926. Sacrifié (64 grs).

Autopsie : Rachitisme net au niveau du tibia et du fémur. Chapelet costal très marqué.

Radiographie : Très beau rachitisme.

II. — Racine 30 grs. R. 85 + huile de foie de morue, III gouttes du 21 août au 23 octobre. Trouvé mort (49 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme. Pas de substance ostéoïde au niveau du tibia. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

III. — Racinien 35 grs. R. 85 + huile de fois de morue, III gouttes du 21 août au 11 oct. 1926. Sacrifié (67 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme aux membres inférieurs. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

IV. — Racle 27 grs. R. 85 + huile de foie de morue, III gouttes du 21 août au 6 oct. 1926. Trouvé mort.

Autopsie : Pas de signe de rachitisme au niveau du tibia. Très mince bande ostéoïde. Cartilage de conjugaison normal. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

V. — Rack 27 grs. R. 85 + huile de foie de morue, III gouttes du 21 août au 4 oct. 1926. Sacrifié (47 grs).

Autopsie : Bande ostéoïde mince non caractéristique (tibia, fémur). Chapelet costal à peine indiqué.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Histologie : Pas de rachitisme; ligne d'ossification régulière sans hypertrophie de la zone d'ossification.

Ainsi, avec III gouttes d'huile de foie de morue, on obtient un os absolument normal. Il ne semble pas nécessaire de donner de dose plus élevée. Avec XX gouttes, le résultat est un peu moins parfait, en ce sens que, si les examens macroscopique et radiographique restent négatifs, l'histologie montre de légères modifications dans le sens rachitique. Peut-être faut-il incriminer les troubles digestifs dûs aux fortes doses d'huile de foie de morue dans cette moins bonne utilisation du calcium ?

VI — Raclée 27 grs. R. 85 + huile de foie de morue, XX gouttes du 21 août au 11 octobre 1926. Sacrifié (53 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme. Pas d'élargissement de la bande ostéoïde, pas de chapelet costal.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Histologie : Légère hypertrophie de la zone d'ossification portant sur la couche chondro-calcaire. Cartilage sérié normal. Pas de production anormale du tissu ostéoïde.

VII. — Racler 27 grs. R. 85 + huile de foie de morue, XX gouttes du 21 août au 16 oct. 1926. Sacrifié (84 grs).

Autopsie : Pas de signes macroscopiques de rachitisme au niveau du tibia. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

VIII. — Racleur 27 grs. R. 85 + huile de foie de morue, XX gouttes du 21 août au 8 oct. 1926. Sacrifié (57 grs).

Autopsie : Os absolument normaux. Pas de rachitisme. Pas de chapelet.

IX. — Racloir 27 grs. R. 85 + huile de foie de morue, XX gouttes du 21 août au 4 oct. 1926. Sacrifié (49 grs).

Autopsie : Mince bande ostéoïde non caractéristique (tibia, fémur). Chapelet costal à peine indiqué.

Radiographie : Pas de rachitisme.

*
**

Quel est l'élément actif dans l'huile de foie de morue ? Malgré les très nombreux travaux entrepris sur ce sujet, nous ne sommes pas encore fixés sur ce point. Un fait est certain, c'est que le pouvoir anti-rachitique de l'huile de foie de morue n'est pas dû au liposoluble. L'oxydation prolongée à 120° qui détruit la vitamine A et fait disparaître le pouvoir anti-xérophthalmique, ne détruit pas l'action anti-rachitique (Pappenheimer). D'autre part, Zucker a pu pré-

parer aux dépens de l'huile de foie de morue des extraits efficaces contre le rachitisme, mais non anti-xérophthalmiques. « Beurre et huile de foie de morue dans un régime, ne veulent pas dire simplement liposoluble, et il y a lieu de tenir compte, à côté de ce dernier, des autres substances aussi multiples que complexes qu'apportent ces aliments » (Mouriquand et Michel).

Récemment, des auteurs américains ont tenté d'isoler, dans l'huile de foie de morue, la portion active. Leurs nombreuses expériences ont abouti aux résultats suivants : le facteur anti-rachitique n'est pas contenu dans les acides gras de l'huile de foie de morue, comme le montre l'inefficacité de ces acides séparés par hydrolyse (Zucker). Il est contenu tout entier dans la portion non saponifiable de l'huile de foie de morue (Poulssen, Dubin, Beumer). Zucker est arrivé à obtenir un extrait aussi efficace que l'huile de foie de morue à doses beaucoup moindres : 4 gouttes correspondraient à une cuillerée à café d'huile de foie de morue. Dubin, Sabatini ont utilisé cet extrait avec de bons résultats dans le rachitisme expérimental. Sabatini a traité également avec succès des enfants rachitiques avec cet extrait, comme le prouvent les radiographies et les examens histologiques publiés avec ses observations. Ces bons résultats chez l'enfant ont été confirmés par Flamini.

*
**

Nous avons essayé l'action sur le rachitisme expérimental de diverses préparations passant pour des succédanés de l'huile de foie de morue. Les deux

premières préparations que nous avons utilisées ne nous ont donné aucun résultat : tous les animaux ainsi traités ont présenté un rachitisme aussi accentué que les témoins.

OBSERVATIONS

I. — Raclure 32 grs. R. 85 + 1/2 cuillerée à café de la préparation suivante :

Iodotannin		0 g. 025
P ² O ⁴ H ⁴ Ca	}	aa 0 g. 10
PO ² H ² Na		
P ² O ⁴ H ⁴ Mn		
CH ³ AsO ⁵ Na ²	=	0 g. 005
PO ⁴ H Na ²	}	0 g. 10
PO ⁴ H Ca		

macération aromatique glycinée de chinchtorment. Cacao. Orange. Vanille QSp 15 cc.

du 21 août au 16 novembre 1926. Sacrifié (79 grs).

Autopsie : Couche ostéoïde très nettement hypertrophiée. Très gros chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme.

II. — Racolage 28 grs. R. 85 + 1/2 cuillerée à café de la même préparation, du 21 août au 11 octobre 1926. Sacrifié (67 grs).

Autopsie : Rachitisme. Léger élargissement de la couche ostéoïde du tibia. Chapelet costal très net.

Radiographie : très gros rachitisme.

III. — Radoire 27 grs. R. 85 + 1/2 cuillerée à café de la même préparation, du 21 août au 4 octobre 1926. Sacrifié (45 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme très net.

Nous avons obtenu les mêmes résultats négatifs avec une autre préparation :

Huile de foie de morue.....	30 %
Extrait de malt	64 %
Cacao	6 %
Essences aromatiques	Q.S.

I. — Ragoutant 28 grs. R. 85 + 1/4 de cuillère à café de cette préparation, du 14 mai au 16 juin 1927. Sacrifié (62 grs).

Autopsie : Chapelet costal moyen. Couche ostéoïde nette au tibia; rachitisme très nettement caractérisé.

Radiographie : Rachitisme très net.

II. — Rajouter 30 grs. R. 85 + 1/4 de cuillère à café de cette préparation, du 14 mai au 21 juin 1927. Sacrifié (61 grs).

Autopsie : Signes très nets de rachitisme au niveau du tibia. Très gros chapelet costal.

Radiographie : Très beau rachitisme.

Donc jusqu'ici, résultats entièrement négatifs. Nous avons essayé, en troisième lieu, un extrait d'huile de foie de morue en suspension glycérinée qui nous a donné quelques résultats, mais pas du tout comparables à ceux de l'huile de foie de morue. Cet extrait répond à la formule suivante :

Extrait d'huile de foie de morue. 0 g. 2

Glycérine 9 gr. 6

(partie non saponifiable de l'huile de foie de morue en suspension dans la glycérine. Trois gouttes contiendraient l'élément antirachitique d'une cuillerée à café d'huile de foie de morue).

Une première série d'expériences ne nous donna pas de résultats très nets : deux rats ainsi traités doivent être éliminés du fait de leur âge trop avancé

(guérison du rachitisme par vieillissement), guérison d'ailleurs comparable à celle du témoin également âgé. Le dernier présenta un rachitisme net.

I. — Raffermissement (témoin) 42 grs. R. 85 seul, du 13 janvier au 25 mars 1927. Sacrifié au 60^e jour. (147 grs).

Une radiographie sur le vivant faite le 15 janvier 1927, au 33^e jour, montrait des signes nets de rachitisme au niveau des genoux.

Autopsie : Os dur à la coupe. Zone ostéoïde peu nette. Pas d'élargissement notable du cartilage de conjugaison. Pas de chapelet costal net.

Radiographie : Pas de rachitisme.

En somme, guérison du rachitisme par vieillissement.

Chimie :

Cendres (% os sec)	Diaphyses : 57,2
—	Epiphyses : 40,28
P ² O ⁵ (% os sec)	Diaphyses : 21,42
—	Epiphyses : 14,33

II. — Raffermir 39 grs. R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 13 janvier au 25 mars 1927. Sacrifié au 60^e jour (107 grs).

Autopsie : Os très dur à la coupe. Pas de signe de rachitisme. Pas de chapelet costal.

Radiographie : Pas de rachitisme (guérison par vieillissement).

Chimie :

Cendres (% os sec)	Diaphyses : 60,28
—	Epiphyses : 41,24
P ² O ⁵ (% os sec)	Diaphyses : 21,62
—	Epiphyses : 14,69

III. Radoucissement 34 grs. R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 13 janvier au 25 mars 1927. Sacrifié au 60^e jour (95 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme (vieillesement).

Chimie :

Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 56,13
—	Epiphyses : 22,37
P ² O ⁵ (% os sec).....	Diaphyses : 32,5
—	Epiphyses : 13,66

IV. — Rafale 37 grs. R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 13 janvier au 19 mars 1927. Radiographié vivant le 16 février 1927 au 34^e jour : pas de différence avec le témoin.

Sacrifié le 19 mars 1927 au 55^e jour (97 grs).

Autopsie : Persistance de rachitisme très marqué, ramollissement net à la coupe, anarchie du cartilage épiphysaire.

Une deuxième série d'expériences donna des résultats supérieurs. Tandis que le témoin au régime 85 seul, présenta un rachitisme très accentué, les quatre rats à l'extrait d'huile de foie de morue ne présentèrent pas de rachitisme ou un rachitisme léger beaucoup moins accentuée que celui du témoin.

I. — Ratos (témoin). R. 85 seul, du 7 mars au 21 avril 1927. Sacrifié au 46^e jour (98 grs).

Autopsie : Rachitisme net. Ramollissement léger. Coupe ostéoïde, petit chapelet costal.

Radiographie : Beau rachitisme.

II. — Râfle 47 grs. R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 7 mars au 17 mai 1927. Sacrifié (97 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

III. — Raffolir. R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 7 mars au 21 avril 1927. Sacrifié (84 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

Chimie :

Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 42,1
—	Epiphyses : 27,2
P ² O ⁵ (% os sec).....	Diaphyses : 20,19
—	Epiphyses : 11,39

IV. — Raflade, 42 grs. — R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 7 mars au 21 avril 1927. Sacrifié (90 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme très atténué.

V. — Rafistoler, 49 grs. R. 85 + I goutte d'extrait d'huile de foie de morue, du 7 mars au 21 avril 1927. Sacrifié (94 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme très atténué.

Chimie (dosages faits à la fois pour Raflade et pour Rafistoler).

Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 55,7
—	Epiphyses : 35,4
P ² O ⁵ (% os sec).....	Diaphyses : 22,28
—	Epiphyses : 12,9

Cet extrait nous a donc paru avoir une certaine efficacité. Voici en un tableau comparatif les moyennes des chiffres obtenues avec cet extrait comparés à ceux trouvés chez le rat normal et au régime 85 seul :

	Cendres (% os sec)		P ² O ⁵ (% os sec)	
	Diaphyses	Epiphyses	Diaphyses	Epiphyses
Rat normal.....	62,76	51,63	26,4	18,84
R. 85.....	49,67	35,58	20,05	12,84
R. 85+1gout. ext. H.f. morue	53,54	31,72	24,14	13,16

Sauf pour les cendres épiphysaires, dont le chiffre est très inférieur à la normale, et même au-des-

sous du régime 85, les chiffres sont légèrement supérieurs au régime 85.

Ainsi ce dernier extrait nous a paru avoir une certaine action. Mais, d'une manière générale, les succédanés de l'huile de foie de morue ont une efficacité très inégale dans le rachitisme expérimental. Cette action ne peut être comparée à l'action constante et radicale de l'huile elle-même.

Nos expériences ont donc confirmé l'action remarquable de l'huile de foie de morue dans la fixation du calcium : III gouttes ajoutées au régime rachitigène suffisent à empêcher entièrement son apparition ou à le guérir. Les résultats sont moins parfaits avec des doses plus élevées. Les succédanés de l'huile de foie de morue n'ont pas la même efficacité.

CHAPITRE VIII

Les rayons ultra-violets

Il y a fort longtemps que les cliniciens (Escherich, Poncet, Rollier) avaient noté le rôle de la carence solaire dans la pathogénie du rachitisme. Brétonneau donnait une grande importance au confinement. Pal, faisait également jouer un rôle prépondérant au défaut de lumière. L'influence des saisons sur les recrudescences de la maladie avait été notée par Vogel, Kassowitz, Fischl. En 1912, Raczynski admettait que la carence solaire joue, dans l'étiologie du rachitisme, le rôle principal, et entrevoyait l'influence de la lumière sur le métabolisme phospho-calcique. La même opinion fut soutenue ultérieurement par Feer et par Neve. Cette importance de la lumière expliquait la topographie du rachitisme, plus fréquent dans les régions tempérées, exceptionnel sous les tropiques.

Hutchinson et Shah, étudiant le rachitisme aux Indes, y avaient observé deux classes d'enfants d'édu-

cation et de régime absolument différents : les enfants pauvres, nourris seulement de millet, de riz et de poisson séché, mais vivant toujours au soleil ; et les enfants riches, beaucoup mieux nourris, mais partageant, selon les rites, la réclusion des femmes. Or, contrairement à ce qui se passe ailleurs, les enfants riches étaient seuls atteints de rachitisme, ce qui fournissait une preuve de l'importance étiologique de la lumière. Findlay, et toute une partie de l'école anglaise, acceptèrent cette théorie, en opposition avec la théorie diététique soutenue par Mellanby.

Les Américains, et, en particulier, Hess et ses collaborateurs, vérifièrent ces données cliniquement et expérimentalement. Ayant noté les variations saisonnières du rachitisme, et sa plus grande fréquence au printemps qu'en automne, c'est-à-dire après l'hiver, période de claustration et d'obscurité relatives, Hess traita les enfants rachitiques en les exposant au soleil pendant des périodes courtes mais fréquentes, sans modification du régime, et en obtint d'excellents résultats : très rapidement, on pouvait noter la disparition des signes cliniques et radiologiques de rachitisme. Il observa que l'exposition d'une partie du corps au soleil guérit le rachitisme des parties non exposées : il ne s'agit donc pas d'une action locale mais d'une action générale sur le métabolisme. Sa conclusion est la suivante : « Les facteurs hygiéniques, et, en particulier, le soleil, et non les facteurs diététiques, jouent le rôle dominant dans les variations saisonnières du rachitisme. »

Avec ses collaborateurs Unger et Pappenheimer, il

vérifia expérimentalement cette influence bienfaisante de la lumière solaire. Des rats blancs au régime rachitigène maintenus à l'obscurité montraient, au bout de trois semaines, des signes cliniques et radiologiques évidents de rachitisme, alors que les rats au même régime, exposés au soleil de 15 à 30 minutes par jour, ne montraient aucun stigmate de rachitisme.

Bucholz eut le premier l'idée de remplacer la lumière solaire par la lumière artificielle. Mais la lampe à filament de charbon qu'il proposa n'émet pas de rayons actifs.

C'est en 1919 qu'Huldchinsky découvrit l'action remarquable des rayons ultra-violets. Utilisant le premier comme source lumineuse la lampe de quartz à vapeurs de mercure, il montra que ces rayons assuraient, en moins de quatre semaines, la calcification des extrémités osseuses chez les enfants rachitiques, calcification démontrée par la radiographie.

Ces résultats remarquables ont été confirmés par tous les auteurs, tant au point de vue clinique qu'expérimental (Rohmer et Woringer, Lesné et de Genes, Marfan et Dorlencourt, Hess et Unger, Powers et Park, etc...).

Hess, Unger et Pappenheimer ont obtenu, avec la lampe de quartz à vapeurs de mercure, les mêmes résultats qu'avec le soleil dans le rachitisme expérimental. Celui-ci peut être prévenu ou guéri par une irradiation quotidienne de quelques minutes. L'action des rayons est moins nette chez le rat noir, du fait du rôle protecteur du pigment, qui explique éga-

lement la grande fréquence du rachitisme chez les enfants de couleur.

L'action des rayons ultra-violet sur la calcémie est très nette. Bethke, Steenbock et Nelson ont montré qu'une irradiation quotidienne de 10 minutes suffit à relever le taux de la calcémie, même en l'absence de vitamine liposoluble. Woringer a constaté que les rayons ultra-violet augmentaient constamment la teneur en calcium du sang chez les nourrissons rachitiques et spasmophiles. Lesné, de Gennes et Guillaumin ont formulé des conclusions analogues. Rothman et Callenberg ont élevé considérablement le taux du calcium sanguin par une seule irradiation, et ont vu que cette hypercalcémie peut persister pendant plusieurs semaines.

Mais l'hypocalcémie, si elle est constante dans la tétanie, manque souvent dans le rachitisme en évolution. Un signe beaucoup plus constant du rachitisme en activité est la diminution du phosphore inorganique du sérum (Howland et Kramer) qui peut s'abaisser à moins de la moitié du chiffre normal. Cette hypophosphatémie est remarquablement influencée par les rayons ultra-violet. On constate, de façon constante, une élévation du taux du phosphore inorganique, débutant dès la quatrième séance d'irradiation, atteignant son maximum en quinze jours environ, les chiffres s'élevant régulièrement jusqu'à la normale qu'ils peuvent même dépasser. Cette élévation est plus constante et plus précoce que celle du calcium; elle ne lui est pas toujours parallèle et peut exister sans elle (de Gennes).

Comment agissent les rayons pour augmenter le taux du phosphore et du calcium sanguin? Les expériences de Schabad, celles de Orr et Holt sur le métabolisme du calcium et du phosphore dans le rachitisme, montrent que les irradiations agissent en améliorant l'absorption de ces éléments par l'intestin. En effet, avant le traitement, la plus grande partie du phosphore, et presque tout le calcium ingérés, sont retrouvés dans les selles, tandis qu'après les irradiations, une très faible quantité de ces éléments est seulement éliminée par l'intestin.

Quant au mécanisme intime de l'action des rayons ultra-violet, il est encore totalement inconnu. On sait qu'ils ne pénètrent pas au delà des couches superficielles de la peau. Agissent-ils directement sur le sang circulant au niveau des capillaires cutanés? Agissent-ils sur les terminaisons nerveuses du sympathique, comme permet de le supposer la pigmentation consécutive, et, par cet intermédiaire, sur les glandes endocrines? Autant d'hypothèses qu'il est aisé de soulever, mais qu'aucun fait précis ne vient encore étayer.

Quoiqu'il en soit, l'efficacité des rayons ultra-violet dans le rachitisme humain et dans le rachitisme expérimental est actuellement un fait solidement établi. Aussi bien en clinique, chez l'enfant rachitique ou spasmophile, que chez le rat blanc, nous n'avons obtenu que des succès. Nous avons utilisé la lampe de quartz à vapeurs de mercure (brûleur Gallois, 1.500 bougies, 110 volts, distance 90 cm.). Chez l'enfant, nous faisons, en général, une, deux ou trois

séries d'irradiations, séparées par une semaine de repos. Chaque série comprend 10 séances de durée progressive, en commençant par une minute, et augmentant d'une minute par jour jusqu'à 10 minutes chez l'enfant au-dessus de deux ans, jusqu'à cinq minutes seulement chez le nourrisson. Les résultats sont excellents et souvent très rapides : amélioration de l'état général, diminution de l'anémie, augmentation de l'appétit, disparition progressive de l'hypotonie musculaire permettant rapidement la station debout, puis les premiers pas, enfin régression des lésions osseuses contrôlée par la radiographie.

Nous possédons un grand nombre d'observations confirmant cette action remarquable des rayons ultra-violets chez l'enfant rachitique. Mais celle-ci est actuellement trop universellement admise pour qu'il soit nécessaire de les citer. Nous nous contenterons d'une seule d'entre elles, qui a la valeur d'une véritable expérience, car elle a porté sur deux jumeaux rachitiques, dont l'un a été traité par les rayons ultra-violets, l'autre servant de témoin. La comparaison des radiographies des deux enfants suffit à montrer l'action des rayons ultra-violets.

OBSERVATION

(VIGNARD, MOURIQUAND, CHASSARD et BERNHEIM)

Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 15 mai 1923

B... (Joannès et André), jumeaux, 18 mois. Entrés salle Sainte-Jeanne le 8 mars 1923.

Antécédents héréditaires : Père bien portant, nie la spécificité, ne tousse pas. Mère en bonne santé. Pas de fausse couche, une seule grossesse gémellaire sans incident. Accouchement, 15 jours avant terme.

Antécédents personnels : Les deux enfants n'ont jamais été nourris au sein par leur mère. Pendant les trois premiers mois, ils prirent le sein d'une nourrice à la Nourricerie Rémond. Du 4^e au 10^e mois, alimentation au lait condensé Nestlé et à la crème de riz, réglée de la façon suivante : la mère faisait cuire à l'eau la crème de riz (1 cuillerée à café par biberon), puis elle ajoutait pour chaque biberon 1 cuillerée à café de lait condensé. Elle donnait à chaque enfant six biberons par jour. Cette alimentation exclusive dura depuis l'âge de quatre mois jusqu'à l'âge de dix mois, soit pendant six mois. Les enfants la supportaient bien; ils n'ont jamais présenté de troubles digestifs. A la naissance, Joannès pesait 1.730 et André 2.450. Au 11^e mois, Joannès pèse 6.070 et André 6.050.

Depuis l'âge de 12 mois, les enfants sont placés dans une crèche et mis dès leur entrée au lait de vache qu'ils supportent très bien.

A l'entrée dans le service :

1° Joannès : 8.200 grs. Enfant pâle, ne marche pas. Déformations rachitiques typiques : thorax évasé. Cha-pelet costal, abdomen volumineux, grosse tuméfaction des épiphyses au niveau des poignets et des chevilles. La fontanelle n'est pas soudée (A. P. = 4, D. G. = 3).

Foie déborde de deux travers de doigt les fausses côtes.

Rate volumineuse, nettement palpable, dépassant de trois travers de doigt le rebord costal. Rien au poumon ni au cœur. Pas de troubles digestifs. Examen du système nerveux négatif.

Urines : ni sucre, ni albumine.

2° André : 7.500 grs. Enfant pâle.

Foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal.

Rate très hypertrophiée débordant de quatre travers de doigt (11 c/m. de hauteur sur 9 c/m de largeur). Elle est dure, son rebord est tranchant.

Les lésions rachitiques sont plus marquées que chez son frère : déformations du thorax caractérisées par un

aplatissement latéral sans saillie sternale notable, et gros évasement de la partie inférieure du thorax. Il existe du gonflement des épiphyses radiale et cubitale inférieures des deux côtés. La déformation épiphysaire est moins marquée au niveau des chevilles.

La fontanelle n'est pas soudée (A. P. = 4, D. G. = 5).

L'enfant ne marche pas, ne se tient pas debout.

Deux incisives inférieures normalement développées, les incisives supérieures sortent normalement.

Le reste de l'examen est négatif.

Cuti-réaction chez les deux enfants : négative.

Réaction de Wassermann chez les deux enfants, le père et la mère : négative.

Le 15 mars, on expose chaque jour Joannès aux irradiations de la lampe de quartz aux vapeurs de mercure.

Du 18 au 24 mars : 7 séances de 1 minute.

Le 28 et le 29 mars : 2 séances de 3 minutes.

30, 31 mars, 3 avril : 3 séances de 4 minutes.

4 au 7 avril : 4 séances de 5 minutes.

9, 10 avril : 2 séances de 6 minutes.

11, 12, 14 avril : 3 séances de 7 minutes.

17, 18 avril : 2 séances de 8 minutes.

19, 20, 21 avril : 3 séances de 9 minutes.

23 avril : 1 séance de 10 minutes.

En tout, 22 séances; durée totale de l'exposition : 2 heures 21 minutes.

Pendant le traitement, l'enfant a présenté un épisode fébrile avec mauvais état général. Ces conditions défavorables auraient dû accentuer les lésions rachitiques, mais comme on va le voir, l'action des radiations ultra-violettes a été prépondérante.

Les radiographies, pratiquées le 10 mars et le 28 avril, c'est-à-dire avant et après l'irradiation, ont montré les images suivantes :

1° Joannès : le 10 mars, radiographie du poignet : lésions juxta-épiphysaires du radius et du cubitus abso-

lument typiques du rachitisme. Elles sont essentiellement caractérisées par un aspect « peigné » (bandes foncées alternant avec des bandes claires) de la région juxta-épiphysaire. Pas de limites nettes des deux os du côté de l'épiphyse. Celle-ci est extrêmement cartilagineuse et ne se voit pas aux Rayons X.

28 avril : changement considérable de l'aspect de la région juxta-épiphysaire. L'aspect « peigné » a disparu. Il existe une couche de calcium nouvellement déposée sur l'extrémité inférieure du radius et du cubitus, caractérisée par une bande noire de 2 m/m. environ. Par ailleurs, l'os est nettement densifié par rapport à son aspect avant l'irradiation et par rapport aux os d'André.

2° André : sujet témoin non soumis aux rayons ultra-violets.

Le 10 mars : radiographie du poignet : lésions rachitiques très nettes, aspect « peigné » comparable à celui de Joannès.

Le 28 avril, l'aspect de la partie juxta-épiphysaire du radius et du cubitus est le même que précédemment : aucune tendance à la calcification.

Les résultats ne sont pas moins nets avec le rachitisme expérimental. Toutes nos expériences montrent avec évidence la valeur prophylactique et curative des rayons ultra-violets sur le rachitisme expérimental du rat blanc au régime 85 : il suffit d'une irradiation quotidienne de 5 minutes pour prévenir ou pour guérir le rachitisme.

I. — Rouge (cage I) = témoin 28 grs. R. 85 seul, du 17 sept. au 5 novembre 1925. Sacrifié (50 grs).

Autopsie et radiographie : très beau rachitisme.

II. — Blanc-Eosine (cage II), 30 grs. R. 85 + R. U. V.,

5 minutes par jour, du 17 sept. 1925 au 21 janvier 1926. Radiographie sur le vivant : pas trace de rachitisme. Remis au chenil.

III. — Bleu (cage III), 28 grs. R. 85 + R. U. V., 5 minutes par jour, du 17 sept. au 5 nov. 1925. Sacrifié (50 grs).

Autopsie et radiographie : Pas trace de rachitisme.

IV. — Rouge (cage II), 28 grs. R. 85 + R. U. V., 5 minutes par jour, du 17 sept. au 22 oct. 1925. Sacrifié (34 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

Histologie : Pas de rachitisme. Ligne d'ossification régulière sans hypertrophie de la zone d'ossification.

V. — Bleu (cage I), 30 grs. R. 85 seul, du 17 sept. au 5 nov. 1925; à cette date, tuméfaction nette des épiphyses. On commence les R. U. V. 5 minutes par jour jusqu'au 16 janvier 1926. Sacrifié (80 grs).

Autopsie et radiographie : rachitisme guéri.

VI. — Blanc (cage I), 27 grs. R. 85 seul, du 17 sept. au 5 nov. 1925. Radiographié vivant à cette date : rachitisme très net. Du 5 novembre au 14 décembre, R. U. V. 5 minutes par jour. Sacrifié (72 grs).

Autopsie et radiographie : rachitisme guéri.

VII. — Rabattement, 37 grs. R. 85 seul, du 6 janvier 1926 au 4 février 1926, puis R. U. V. 5 minutes par jour. Mort le 26 février 1926 (42 grs).

Radiographie : Rachitisme très atténué.

Ces expériences confirment la valeur remarquable des rayons ultra-violets comme fixateurs du calcium : *Cinq minutes d'irradiation quotidienne suffisent à prévenir ou à guérir le rachitisme expérimental.*

CHAPITRE IX

La lumière de Wood

L'influence de la lumière de Wood sur le rachitisme expérimental a également été étudiée. MM. Mouriquand, Bernheim et Mlle Théobalt ont publié à l'Académie des Sciences, le 14 juin 1926, les résultats obtenus.

On pouvait se demander, en effet, s'il n'était pas possible de dissocier dans le spectre de l'ultra-violet les rayons protecteurs de ceux qui ne le sont pas. C'est ce qu'on tenta à l'aide de l'interposition de l'écran de Wood.

Une première série d'expériences sembla démontrer l'inefficacité de ces rayons. En effet, les animaux irradiés cinq minutes par jour avec interposition de l'écran, montrèrent au 50^{me} jour un rachitisme aussi accentué que les témoins.

I. — Blanc, 28 grs. R. 85 + lumière de Wood 5 minutes par jour, du 17 sept. au 5 novembre 1925. Sacrifié (60 grs).

Autopsie et radiographie : Très beau rachitisme.

II. — Rouge, 29 grs. R. 85 + lumière de Wood 5 minutes par jour, du 17 sept. au 22 oct. 1925. Sacrifié (57 grs).

Autopsie et radiographie : rachitisme très net.

III. — Eosine, 28 grs. R. 85 + lumière de Wood 5 minutes par jour, du 17 sept. 1925 au 21 janvier 1926. Sacrifié (90 grs).

Radiographié vivant au 34^e jour : rachitisme très net.

Autopsie et radiographie sur le cadavre : rachitisme atténué (vieillessement).

IV. — Témoin, 30 grs. R. 85 seul, du 17 sept. au 22 oct. 1925. Sacrifié (55 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme très net.

Mais ce résultat fut infirmé par une nouvelle série d'expériences. En effet, la spectrographie permit à M. Nogier d'identifier les radiations ultra-violettes qui traversent l'écran de Wood, et de préciser que pour réaliser des conditions expérimentales identiques, il fallait laisser les animaux dix-huit fois plus longtemps sous la lumière de Wood que sous la lumière ultra-violette non filtrée par l'écran. C'est ce qui fut fait dans la deuxième série d'expériences. Les rats irradiés à la lumière de Wood 90 minutes par jour, ne présentèrent aucun stigmate de rachitisme.

I. — Rabat-Joie, 35 grs. R. 85 seul pendant 28 jours, du 6 janvier au 4 février 1926, puis lumière de Wood

une heure et demie par jour pendant 30 jours, du 4 février au 6 mars. Sacrifié (50 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

II. — Rabat-l'Eau, 37 grs. R. 85 seul, du 6 janvier au 4 février 1926, puis lumière de Wood une heure et demie par jour, du 4 février au 6 mars 1926. Sacrifié.

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

III. — Témoin, 35 grs. R. 85 seul, du 6 janvier au 6 mars 1926 : rachitisme très net.

Ces expériences permittent donc de poser la conclusion suivante : *La lumière de Wood, à condition que le temps d'irradiation soit suffisamment prolongé (une heure et demie par jour) est efficace contre le rachitisme expérimental.*

CHAPITRE X

Les rayons infra-rouges

Il était intéressant d'étudier l'action possible sur le rachitisme expérimental des rayons situés à l'opposé des rayons ultra-violet dans le spectre : les rayons infra-rouges ou à forte longueur d'onde.

Une première série d'expériences nous a montré que ces rayons n'ont aucune action prophylactique contre le rachitisme expérimental : les rats au régime 85, irradiés quotidiennement aux infra-rouges (20 minutes, à 1 m. 80 et 35°) ont présenté un rachitisme identique à celui des témoins.

I. — Résine (témoin), 27 grs. R. 85 seul, du 6 sept. au 13 oct. 1927. Sacrifié (65 grs).

Autopsie : Zone ostéoïde blanche ramollie.

Radiographie : Rachitisme.

II. — Raisonnable, 25 grs. R. 85 + infra-rouges (20 minutes), du 6 sept. au 13 oct. 1927. Sacrifié (49 grs).

Autopsie : Très gros chapelet costal. Os nettement ramolli à la coupe.

Radiographie : Rachitisme.

III. — Raison, 24 grs. R. 85 + infra-rouges (20 minutes), du 6 septembre au 24 oct. 1927. Sacrifié (65 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme.

Les rayons infra-rouges n'ont donc aucune efficacité contre le rachitisme expérimental. Mais on pouvait se demander s'ils possédaient une action neutralisant celle des rayons ultra-violets. Dans des expériences rapportées plus loin (aliments irradiés), nous avons recherché s'ils empêchaient l'activité du lait irradié : nos résultats ont été entièrement négatifs ; soit que l'irradiation aux infra-rouges porte sur le lait, soit qu'elle soit faite sur l'animal, le lait irradié aux ultra-violets reste efficace contre le rachitisme expérimental.

Ces expériences sont encore trop peu nombreuses pour permettre une conclusion définitive. Des expériences confirmatives sont en cours. Cependant, il ne semble pas prématuré d'affirmer que :

1° *Les rayons infra-rouges n'ont aucune action prophylactique contre le rachitisme expérimental.*

2° *Ils ne neutralisent pas l'action des rayons ultra-violets : le lait irradié aux rayons ultra-violets reste actif après irradiation ultérieure aux infra-rouges ; il en est de même si cette irradiation porte sur le rat.*

CHAPITRE XI

Les aliments irradiés

Les rayons ultra-violetes nous apparaissent donc, avec l'huile de foie de morue, comme un des facteurs les plus puissants de la fixation du calcium. On a cherché à rapprocher le mécanisme d'action de ces deux fixateurs, supposant qu'à des effets identiques correspondait une même cause (Park, Powers et Gray).

En 1924, les travaux de Hess, parallèles à ceux de Steenbock et Daniels, ont mis en évidence un fait des plus curieux : certaines huiles végétales, dénuées par elles-mêmes de tout pouvoir anti-rachitique, acquièrent, après exposition aux rayons ultra-violetes, des propriétés anti-rachitiques analogues à celles de l'huile de foie de morue. C'est ainsi que l'huile d'olive, l'huile de lin, l'huile de coton acquièrent, après irradiations, des propriétés anti-rachitiques. Il en est de même du beurre. L'activation n'est possible que

sur des graisses fraîches : un fois rances, elles ont perdu les composants sensibles à la lumière. Le temps d'irradiation utile est assez limité : au delà d'une certaine durée, si l'on continue l'irradiation, le pouvoir anti-rachitique acquis par une courte irradiation disparaît. On peut rapprocher de ce fait un point intéressant : c'est que l'huile de foie de morue irradiée perd son activité anti-rachitique, comme si elle avait déjà été irradiée antérieurement. Il en est de même de l'huile de noix de coco qui est la seule huile végétale spontanément active. György a montré que l'huile d'olive fraîche, irradiée quelques minutes, acquiert non seulement les propriétés thérapeutiques de l'huile de foie de morue, mais encore sa saveur et son odeur, transformation qu'il appelle la « jécourisation ».

Les propriétés de ces huiles irradiées permettent donc de rapprocher l'action de la lumière de celle de l'huile de foie de morue : « L'action de l'huile de foie de morue et celle de la lumière seraient donc très comparables : celle-ci déterminerait dans l'organisme, aux dépens des lipoïdes du sang, la synthèse d'un élément anti-rachitique que l'huile de foie de morue apporte préformé, et que les autres huiles contiennent après « jécourisation » par la lumière active » (de Gennes).

Quel est, dans les graisses, le composant susceptible de fixer l'action de la lumière ? Steenbock et Daniels, Hess, György ont montré que c'était la portion non saponifiable de ces graisses. En effet, l'ébullition de l'huile de foie de morue ou d'une huile irradiée

avec un alcali concentré, détruit entièrement les graisses saponifiables, mais laisse intact le pouvoir anti-rachitique. Par contre, l'irradiation d'une graisse entièrement saponifiable, comme la trioléine, reste sans action. Steenbock et Daniels ont vu, dans la cholestérine, ce composé susceptible d'activation : en effet, ayant isolé et irradié de la cholestérine cristallisée et purifiée, dissoute dans l'éther, ils ont vérifié son activité. Nitzescu et Popoviciu ont montré que cette cholestérine irradiée perd son pouvoir anti-rachitique après quatre cristallisations successives ; de même, en la précipitant par la digitonine, ils ont vu que la portion précipitée n'est pas active : c'est la partie non précipitable qui est anti-rachitique.

Mais la cholestérine n'est certainement pas le seul facteur susceptible d'être activé : Zucker, Pappenheimer et Barnett ont prouvé que l'huile de foie de morue privée de cholestérine est toujours active.

Les graisses ne sont d'ailleurs pas les seuls aliments susceptibles d'activation. Steenbock et Daniels ont montré que l'irradiation du régime rachitigène empêche l'apparition du rachitisme expérimental. Le lait de vache, le lait de femme, le lait sec sont susceptibles d'acquérir des propriétés anti-rachitiques par irradiation. Il en est de même du jaune d'œuf, de la farine de blé ou d'avoine, de la crème, de la viande.

Les aliments irradiés ne perdent leur pouvoir anti-rachitique ni par le vide, ni par un chauffage à 96° pendant 45 minutes. On peut les conserver un temps prolongé (six mois) sans qu'ils perdent de leur activité.

Ces aliments activés ont été employés avec succès chez des enfants rachitiques. Steenbock et Daniels ont eu de bons résultats chez des nourrissons par addition d'huile irradiée à leur régime : Ils ont vu disparaître les lésions osseuses et s'élever le taux du calcium sérique. György déclare le lait irradié aussi efficace que l'irradiation directe : sur 18 nourrissons rachitiques, dont plusieurs compliqués de tétanie, il a vu deux améliorations et 16 guérisons, en quatre à six semaines, avec contrôle radiologique et dosage du calcium et du phosphore sériques. Wieland et Hottinger, ont obtenu, avec le lait sec irradié, des résultats aussi satisfaisants : sur 13 enfants ainsi traités, ils ont obtenu 11 fois la guérison en deux à cinq semaines, et deux fois une amélioration appréciable.

*
**

Nous avons essayé chez un nourrisson rachitique le lait de vache ordinaire irradié une demi-heure à 90 cm. et 1.500 bougies (hauteur du lait dans le récipient : 5 cm.) : le résultat a été des plus nets.

OBSERVATION

Ch... Jeanne, 20 mois. Entre à la Clinique Médicale infantile le 14-6-27 pour rachitisme.

Antécédents héréditaires : Parents en bonne santé. Aucun antécédent tuberculeux ou syphilitique. Pas de fausse couche. Trois autres enfants bien portants, une sœur morte de pneumonie à deux ans.

Antécédents personnels : accouchement normal à terme. Poids 3.100. Nourrie au sein trois semaines seulement, puis au biberon, d'abord au lait de vache, puis lait et farine, enfin petites soupes. Bonnes conditions générales, l'enfant vivant à la campagne.

L'enfant ne marche pas et présente du retard de la parole.

A l'examen : enfant de 8 k. 100. Rachitisme principalement caractérisé par l'intumescence des poignets et des cou-de-pieds, avec flexion à convexité antérieure du tibia, cyphose dorso-lombaire, aplatissement latéral du thorax, chapelet costal, front olympien, retard de soudure de la fontanelle (1 c/m. environ). Pas de craniotabes.

Pas de spasmophilie.

Foie hypertrophié (2 travers de doigt).

Grosse rate.

L'enfant n'est pas capable de se tenir debout, même soutenu.

A partir du 19-6-27, on donne à l'enfant : *un litre de lait irradié par jour* (lait de vache irradié une demi-heure, à 90 c/m. et 1.500 bougies; hauteur du lait dans le récipient, 5 c/m.), plus de petits potages.

Le 12-7-27 : l'enfant a eu du lait irradié pendant 23 jours. On ne lui a pas fait d'autre traitement.

Depuis qu'elle est au lait irradié, l'enfant est beaucoup moins agitée et dort toute la nuit, alors qu'auparavant elle grognait et dormait mal.

Cliniquement, on ne note pas de changement très appréciable au point de vue local, en particulier au niveau des poignets.

Mais la comparaison des *radiographies* du poignet avant et après le lait irradié montre une amélioration très nette en ce qui concerne la calcification des épiphyses radiale et cubitale.

La radiographie du 16 juin montre un état « peigné » de ces épiphyses avec décalcification intense, couche ostéoïde claire, tout à fait caractéristique d'un rachitisme intense.

La radiographie du 12 juillet montre une précipitation très nette du calcium sous la forme d'un liseré noir foncé ayant exactement pris la place de la bande claire (couche ostéoïde) précédemment signalée.

*
**

L'action du lait irradié n'est pas moins nette sur le rachitisme expérimental. Nous avons utilisé un lait sec irradié préparé de la façon suivante : le lait en poudre est étalé en couche mince et irradié à une distance de 50 cm., pendant 30 minutes, par la lampe de quartz à vapeurs de mercure (2 à 3 ampères et 220 volts). Les résultats ont été extrêmement nets.

Dans une première série d'expériences, un lot de six rats blancs de 30 à 40 grs fut divisé en trois groupes : 1° un rat au régime 85 seul; 2° deux rats au régime 85 + 1 gramme de lait sec ordinaire; 3° trois rats au régime 85 + 1 gramme de lait sec irradié. Les rats des groupes 1 et 2 présentèrent un rachitisme typique, alors que ceux du groupe 3 ne présentaient pas trace de rachitisme, ni à l'autopsie ni à la radiographie.

I. — Ragotin (témoin) 37 grs. R. 85 seul, du 13-5 au 15-6-27. Sacrifié (43 grs).

Autopsie : Rachitisme très net. Elargissement du cartilage et de la zone ostéoïde au niveau du tibia. Chapelet costal très net.

Radiographie : Rachitisme très net.

II. — Rageur 40 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec ordinaire, du 13-5 au 14-6-27. Sacrifié 78 grs.

Autopsie : Chapelet costal très net. Au niveau du tibia, élargissement très net de la couche cartilagineuse.

Radiographie : Rachitisme très net.

Chimie :

Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 52,6
—	Epiphyses : 31
P ² O ⁵ (% os sec).....	Diaphyses : 21,3
—	Epiphyses : 11

III. — Rager 37 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec ordinaire, du 13-5 au 18-6-27. Sacrifié (98 grs).

Autopsie : Rachitisme très accentué au niveau de la section tibiale, avec élargissement de la couche ostéoïde. Très beau chapelet costal.

Radiographie : Très beau rachitisme.

Chimie :

Cendres (% os sec).....	Epiphyses : 24,4
P ² O ⁵ (% os sec).....	Epiphyses : 11,1

IV. — Ragot 38 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, du 13-5 au 14-6-1927. Sacrifié (83 grs).

Autopsie : Pas de signe de rachitisme. Cartilage normal au niveau du tibia. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas trace de rachitisme.

Chimie :

P ² O ⁵ (% os sec).....	Epiphyses : 15,4
---	------------------

V. — Raglan 40 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, du 13-5 au 18-6-27. Sacrifié (92 grs).

Autopsie : Aucun signe de rachitisme, tant au niveau du tibia qu'au niveau du thorax. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Chimie :

P ² O ⁵ (% os sec).....	Epiphyses : 14,1
---	------------------

VI. — Rage 41 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, du 13-5 au 18-6-1927. Sacrifié (88 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Chimie :

P ² O ⁵ (% os sec).....	Epiphyses : 15
---	----------------

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons confirmé les résultats précédents, et recherché si les rayons infra-rouges modifiaient de quelque manière l'activité du lait irradié. Ces rayons infra-rouges ont été appliqués soit sur le lait (irradiation 30 minutes, à 2 mètres et 35°), soit sur le rat (20 minutes, à 2 mètres et 35°). Ils n'ont modifié en rien l'efficacité du lait irradié.

I. — Ragreer (témoin) 29 grs. R. 85 seul, du 30-6 au 4-8-27.

Le 20-7-27 : Radiographié vivant : rachitisme très net. Trouvé mort le 4-8-27 (59 grs).

Autopsie : Très gros rachitisme, chapelet très net.

Radiographie : Très beau rachitisme.

II. — Ragrement 29 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec ordinaire, du 30-6 au 9-8-27. Sacrifié (84 grs).

Autopsie : Rachitisme net aux épiphyses. Chapelet costal pas très marqué.

Radiographie : Rachitisme net.

III. — Raña 22 grs. R. 85 + 1 gr. lait irradié, du 30-6 au 10-8-27. Sacrifié (70 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

IV. — Rague 29 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, du 30-6 au 30-7-27. Sacrifié (82 grs).

Autopsie : Membres inférieurs normaux. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

V. — Raide 29 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, exposé ultérieurement aux rayons infra-rouges 1/2 heure, à 2 mètres et 35°, du 30-6 au 3-8-27. Trouvé mort (50 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme.

VI. — Raidir 32 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié,

soumis ultérieurement aux infra-rouges, du 30-6 au 9-8-27. Sacrifié (77 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme.

VII. — Raideur 29 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, soumis ultérieurement aux infra-rouges, du 30-6 au 30-7-27. Sacrifié (50 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme.

Radiographie : Pas de rachitisme.

VIII. — Raie 28 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, soumis ultérieurement aux infra-rouges, du 30-6 au 9-8-27. Sacrifié (63 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

IX. — Raller 30 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié. Irradiation quotidienne du rat aux infra-rouges, 20 minutes, à 2 mètres et 35°, à partir du 30-6-27.

Le 20-7-27 : Radiographié vivant : par de rachitisme.

Le 26-6-27 : Trouvé mort.

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

X. — Rail 30 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié. Irradiation quotidienne du rat aux infra-rouges, du 30-6 au 30-7-27. Sacrifié (75 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Chimie :

Cendres (% os sec) Diaphyses : 54,1

— Epiphyses : 38

XI. — Raifort 35 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié. Irradiation quotidienne du rat aux infra-rouges, du 30-6 au 9-8-27. Sacrifié (86 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, nous avons recherché si la stérilisation prolongée du lait sec irradié empêchait son activité. Le lait a été stérilisé à l'autoclave 1 heure 30, à 120°. Cette stérilisation n'a modifiée en rien son efficacité.

I. — Railway (témoin) 40 grs. R. 85 seul, du 31 août au 6 octobre 1927. Sacrifié (76 grs).

Autopsie : Rachitisme net au niveau du tibia, moyen au niveau du fémur. Os peu résistant à la coupe. Chapelet costal moyen.

Radiographie : Rachitisme net.

II. — Raine 40 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié, non stérilisé, du 31 août au 6 octobre 1927. Sacrifié (121 grs).

Autopsie : Os très résistant à la coupe. Pas de rachitisme. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

III. — Rainure 37 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié stérilisé, 1 heure 1/2 à 120°, du 31 août au 6 octobre 1927. Sacrifié (67 grs).

Autopsie : Grande résistance osseuse à la coupe. Pas de rachitisme. Pas de chapelet costal.

Radiographie : Pas de rachitisme.

IV. — Raiponce 42 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié stérilisé, du 31 août au 6 octobre 1927. Sacrifié (74 grs).

Autopsie : Pas de rachitisme.

Radiographie : Pas de rachitisme.

V. — Rais 37 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié stérilisé, du 31 août au 6 octobre 1927. Sacrifié (77 grs).

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

VI. — Raire 40 grs. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié stérilisé, du 31 août au 6 octobre 1927.

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

Chimie (les dosages ont été faits à la fois pour Raire et pour Rais) :

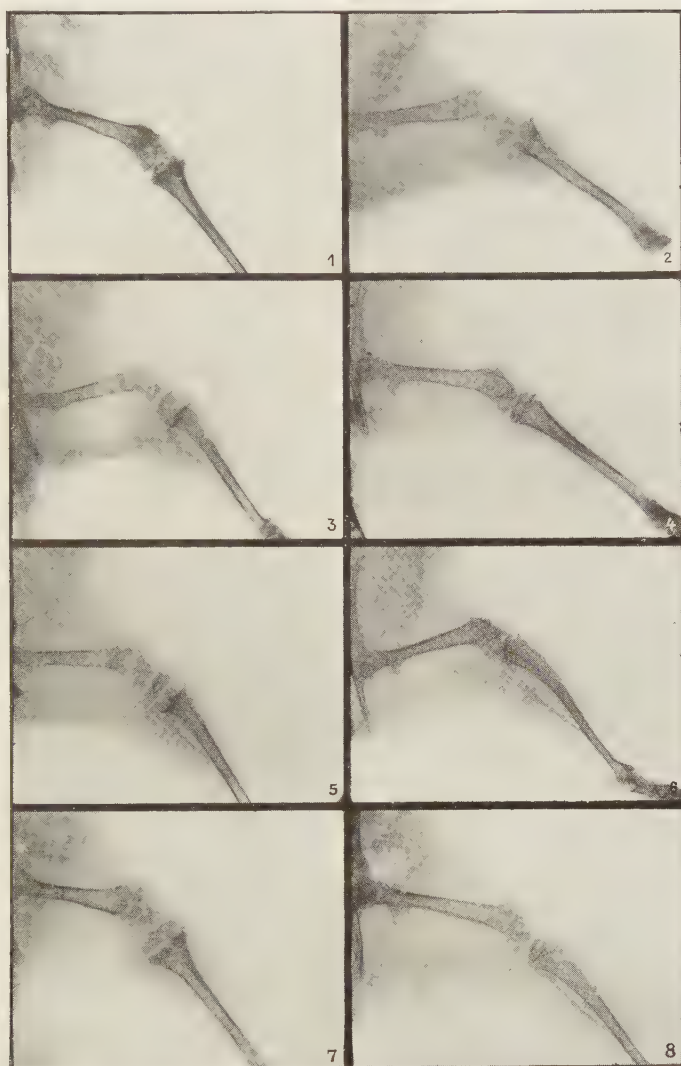
Cendres (% os sec).....	Diaphyses : 55,5
—	Epiphyses : 36

Les moyennes des chiffres obtenus montrent l'efficacité du lait irradié : alors qu'avec le lait ordinaire (malgré sa teneur en phosphore) les chiffres sont

comparables à ceux du régime 85 pour les diaphyses, et même au-dessous du régime 85 pour les épiphyses, avec le lait irradié, les chiffres des cendres et du $P^{25}O$ épiphysaires sont nettement supérieurs.

	Cendres (% os sec)		$P^{25}O$ (% os sec)	
	Diaphyses	Epiphyses	Diaphyses	Epiphyses
Rat normal	62,76	51,63	26,4	18,84
R. 85	49,67	35,58	20,05	12,84
R. 85 + lait ord.	52,6	27,7	21,3	14,83
R. 85 + lait irr.	54,8	37		14,83

Ces expériences permettent de poser les conclusions suivantes : alors que le lait sec ordinaire est inactif, *le lait sec irradié possède une efficacité remarquable contre le rachitisme expérimental. Cette efficacité n'est pas modifiée par l'exposition aux rayons infra-rouges, soit du lait, soit de l'animal, ni par une stérilisation prolongée.*



- 1) *Rat normal.*
- 2) *Régime 85 et obscurité. Rachitisme.*
- 3) *Radication. R. 85 + adrénaline sous-cutanée. Rachitisme.*
- 4) *Racine. R. 85 + III gouttes d'huile de foie de morue. Pas de rachitisme.*
- 5) *Rafraichissant. R. 85 + poudre de parathyroïde. Rachitisme.*
- 6) *R. 85 + 5 minutes de rayons ultra-violet par jour. Pas de rachitisme.*
- 7) *Rajer. R. 85 + 1 gr. lait sec ordinaire. Rachitisme.*
- 8) *Rage. R. 85 + 1 gr. lait sec irradié. Pas de rachitisme.*

CHAPITRE XII

Les anti-fixateurs

Nous avons vu dans les chapitres précédents que certains agents thérapeutiques réputés pour leur action recalcifiante, ont en réalité un rôle décalcifiant : tels sont la plupart des sels de chaux employés à grosses doses, en particulier le chlorure de calcium (Etienne et Fritsch, Manoussakis). Il en est de même, comme nous l'avons vu, de l'adrénaline (Etienne et Fritsch, Bonnamour, Sarvonat, Badolle et Escalon, Manoussakis, expériences personnelles). D'autres médicaments jouent également le rôle d'anti-fixateurs.

1° *Le phosphate de soude* aurait une action décalcifiante. Schabad obtint avec de fortes doses une diminution du bilan calcique. Jeppson avait remarqué que des doses relativement faibles de phosphate de soude provoquaient l'apparition des crises dans la spasmophilie latente ; il attribuait cette action en partie à l'anion (HPO_4). Elle paraît due en réalité à

une élimination de phosphate de chaux proportionnelle à la quantité de phosphate de soude ingérée (Oeri). Rohmer et Woringer ont constaté que le phosphate de soude ne modifie pas la calcémie chez l'enfant normal, mais l'abaisse chez l'enfant spasmodique, ce qui explique la transformation de la tétanie latente en tétanie manifeste. Cependant Rohmer et Allimant ont montré que cette diminution de la calcémie ne s'accompagnait pas de modifications du bilan calcique.

2° *L'iodure de potassium* a également une action décalcifiante : Fritsch, donnant à des lapins 0 gr. 25 d'iodure par jour pendant 4 jours (doses correspondant à 5 grs chez l'homme), n'a pas constaté de modification de la calciurie, mais une augmentation du calcium fécal. Il conclut que l'iodure amène une diminution faible mais nette de la rétention calcique. Comment s'expliquer alors que l'iodure soit le médicament de choix de deux affections en apparence très opposées au point de vue du métabolisme calcique : la scrofule et l'arthritisme, le scrofuleux étant considéré comme un décalcifié, et l'artério-scléreux au contraire comme un hypercalcifié ? En réalité, comme Etienne et Fritsch l'ont montré, l'athérome n'est pas du tout explicable par l'hypercalcification de l'organisme, mais s'accompagne au contraire de déminéralisation ; la calcification locale des artères malades s'accompagne d'augmentation des éliminations calciques. « Loeper et Bovery estiment que, donné à fortes doses à des artério-scléreux, l'iodure peut être dangereux, parce qu'il produirait une éli-

mination calcique d'origine osseuse tellement énergique, qu'il favoriserait par là les lésions de l'artériosclérose. » Cette remarque cadre avec la thèse de Fritsch : « que les lésions athéramoteuses s'accompagnent de décalcification squelettique, et que les causes adjuvantes de l'athérome sont d'autant plus pernicieuses que leur pouvoir décalcifiant est plus grand. » Elle cadre aussi avec les expériences d'Etienne et Parisot, qui ont obtenu avec l'iodure associé à l'adrénaline des lésions (placards ou anévrysmes) plus graves qu'avec l'adrénaline seule.

Cependant, d'après Kelly, l'iodure à faibles doses (25 cc. de solution à 1 % par jour) donnerait chez le porc en voie de croissance une augmentation de la rétention du phosphore, l'action sur la rétention calcique étant beaucoup moins nette.

3° Quant à l'action décalcifiante des *acides*, classique depuis Ferrier, elle n'est pas du tout prouvée. Cet auteur, on le sait, proscrivait chez les tuberculeux, comme décalcifiants, non seulement les acides eux-mêmes, mais tous les corps susceptibles de se transformer en acides dans l'estomac : les acides minéraux ou organiques, l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, la salade, le cidre, les fruits acides (orange, citron) etc... La phytine, qui se dédouble en acide phosphorique et inosite, est défendue par Robin, qui va même jusqu'à considérer comme décalcifiant le pain, dont la cendre serait acide (Gauthier), et la viande, qui donnerait des acides sulfurique et phosphorique.

Mais les affirmations de ces auteurs n'étaient ba-

sées sur aucune expérience précise. Le rôle décalcifiant des acides n'a rien de démontré (Fritsch).

Tout d'abord, sauf l'acide phosphorique et le phosphate de soude qui augmentent l'acidité urinaire, il n'est pas prouvé que l'ingestion d'acides augmente l'acidité du milieu intérieur. Ils doivent être neutralisés par la bile et le suc pancréatique. Les acides minéraux, éliminés sous forme d'ammoniaque, n'augmentent pas l'acidité urinaire. Les acides organiques, transformés en carbonates alcalins, augmentent l'alcalinité du sang. On n'a jamais pu démontrer que l'acide lactique puisse entraîner la solubilisation de la chaux osseuse (1).

Ensuite, il n'est pas prouvé que la chaux soit plus soluble en milieu acide. Il en est ainsi *in vitro*. Mais, dans le sang la chaux est parfaitement soluble bien qu'en milieu alcalin. Plus le sang est alcalin, c'est-à-dire plus il contient de carbonates et de bicarbonates, plus facilement la chaux est dissoute. La quantité de chaux est si faible dans le sang (40 milligram-

(1) Au contraire, d'après Flood, l'acide lactique améliore la rétention calcique. Ayant remarqué que les enfants rachitiques alimentés avec de l'acide lactique guérissent plus rapidement que les autres, et que 325 enfants ainsi traités pendant la première année ne firent pas de rachitisme, cet auteur entrepris une série d'expérience à ce sujet. Deux séries d'enfants, les uns sains, les autres rachitiques, furent mis, les uns au lait ordinaire, les autres au lait acidifié, le reste du régime étant le même. Les résultats furent les suivants : chez l'enfant normal, on ne note pas de variation de la rétention calcique avec le lait acidifié. Mais chez l'enfant rachitique, la rétention calcique est beaucoup plus faible avec le lait ordinaire qu'avec le lait acidifié ; la différence est d'autant plus grande que le rachitisme est plus sévère. Avec le lait acidifié, l'enfant rachitique a un bilan calcique presque normal. Sa conclusion est la suivante : *l'acide lactique favorise l'absorption du calcium chez l'enfant rachitique (non chez l'enfant sain). Il a une action préventive contre le rachitisme.*

mes par litre) qu'elle ne pourrait être insolubilisée qu'à l'état d'oxalate. Sabbatani, injectant dans les veines d'animaux des doses mortelles de substances capables de précipiter la chaux *in vitro* (carbonates, phosphates, métaphosphates, sulfates, citrates, etc...), croit que la mort a été obtenue par décalcification brutale, mais n'a jamais observé de précipitation.

Enfin, la solubilité de la chaux entraîne-t-elle son élimination ? « Il semble qu'au contraire, plus la chaux est soluble, plus elle a tendance à pénétrer partout et à être assimilée » (Fritsch). D'autre part, elle s'élimine parfaitement tout en étant peu soluble.

Expérimentalement, l'ingestion d'acide modifie-t-elle la rétention calcique ? Expérimentant sur lui-même, Fritsch est arrivé aux résultats suivants : l'ingestion de 3 à 4 grs d'HCl par jour ne lui a pas donné d'augmentation de la chaux urinaire, et une augmentation très légère du calcium fécal, mais ne dépassant pas les limites des oscillations journalières.

Ce rôle décalcifiant des acides paraît donc purement théorique. L'acide phosphorique en particulier paraît, au contraire, devoir être utilisé avec avantage chez les tuberculeux. Apportant à l'organisme l'ion phosphore indispensable, comme nous l'avons vu, à la fixation du calcium, il a été préconisé par Loeper à titre de « calcifiant indirect », et paraît donner d'excellents résultats. D'ailleurs, Desgrez et Mlle Guende ont vérifié qu'il n'entraînait aucune déminéralisation.

Ainsi, les notions classiques sur le rôle décalcifiant des acides ne paraissent pas fondées. Bien plus, les

travaux récents tendent, au contraire, à montrer que l'acidité du contenu intestinal, en favorisant la solubilité du phosphate de calcium, améliore l'absorption du phosphore et du calcium par l'intestin (Orr, Holt, Wilkins et Boone). Bogert et Kirkpatrick ont montré qu'une alimentation produisant des acides augmente la rétention calcique. Sato a noté un effet défavorable sur le métabolisme de l'adjonction d'alcalins au régime. Les expériences de Orr montrent à l'évidence que l'absorption du calcium et du phosphore est influencée défavorablement par les régimes augmentant l'alcalinité des selles.

4° *L'action décalcifiante du strontium* sur le squelette est connue depuis longtemps. En 1884, Heidenreich publiait des expériences démontrant que de fortes doses de strontium administrées pendant un certain temps à un animal, déterminaient chez lui des lésions osseuses du type rachitique. Ce « pseudo-rachitisme du strontium » est étudié en Allemagne par Lehnerdt et Stoeltzner; en Italie, par Cagnetto, en 1910. Ce dernier conclut de ces expériences :

1° L'ingestion de strontium pendant un certain temps, produit, dans le squelette de l'animal traité de graves altérations, qui ont pour base une modification profonde de la constitution chimique de l'os en voie de croissance.

2° Sous l'influence du strontium, le tissu osseux perd les matériaux anorganiques nécessaires à sa formation.

3° Ces altérations aboutissent au rachitisme ou à l'ostéomalacie.

4° Au cours de l'intoxication par le strontium, le contenu des os en acide phosphorique et en calcium est très diminué.

5° Le strontium administré entre constamment pour une part importante dans la constitution du squelette, à la place du calcium.

Ce pseudo-rachitisme du strontium diffère du rachitisme vrai, par le fait qu'en donnant du calcium, on obtient la calcification du tissu ostéoïde.

Etant donné cette action toxique sur le squelette, le strontium paraissait, à première vue, devoir être écarté de la thérapeutique du rachitisme. Cependant Cagnetto étudiant, au point de vue anatomo-pathologique le processus d'involution de l'ostéopathie du strontium, a vu, qu'au 36^{me} jour après la cessation de son administration, il se produisait une résorption rapide et progressive de l'hypertrophie du cartilage de conjugaison, et que réapparaissait une zone régulière de calcification préparatoire. Avec le temps, l'ostéopathie guérissait et l'os redevenait normal.

Cette guérison a été confirmée par Protti : du 25^e au 200^e jour de l'intoxication par le strontium, cet auteur note une régression rapide de l'hypertrophie du cartilage de conjugaison et un retour définitif à l'état normal. Cette involution est accompagnée du dépôt de sels calciques le long de la ligne de calcification préparatoire, dans la zone spongieuse et dans toutes les portions constituées par le tissu ostéoïde du strontium, ce qui constitue une véritable éburnation. Après cette première phase d'hyperostose et d'ostéosclérose pathologique, prélude de la guérison,

on assiste à la résorption active de l'os néoformé pathologique, et le retour se fait à l'état normal.

En comparant le contenu chimique des os en strontium et les lésions histologiques, il est facile de se convaincre que les deux phénomènes de l'élimination du sel et de l'éburnation marchent de pair, et que le strontium stagnant dans les trabécules du tissu ostéoïde empêche sa calcification. L'éburnation du tissu ostéoïde dans l'ostéopathie du strontium doit être considérée comme un signe certain de l'élimination du sel de l'organisme:

Ces faits recevraient une sanction pratique par l'influence du strontium sur la guérison des fractures : il se produirait du tissu ostéoïde abondant, qui serait ensuite calcifié, et le strontium activerait ainsi très nettement la consolidation des fractures expérimentales.

Les travaux de Lehnerdt, parallèles à ceux de Cagnetto, ont donné des résultats intéressants : expérimentant sur des chiens à un régime pauvre en calcium, et étudiant l'action du strontium comparée à celle du phosphore sur l'os en voie de croissance, il arrive aux conclusions suivantes : « Le strontium agit sur le tissu osseux comme le phosphore, les deux métaux exercent une action irritative spécifique formative de tissu ostéogène. Sous l'action de ces deux éléments, on note une néoformation intense de tissu osseux, aussi bien dans la couche corticale que dans la zone spongieuse ; mais avec le phosphore, on obtient une masse de tissu néoformé bien calcifié, tandis qu'avec le strontium cette masse reste en gran-

de partie ostéoïde. » Les os des animaux ainsi traités sont très pauvre en calcium, non du fait d'une décalcification véritable, mais par suite de la surproduction du tissu ostéoïde : le contenu en calcium de l'os est insuffisant pour alimenter le tissu ostéoïde néoformé. Mais ce tissu ostéoïde serait calcifié si on lui fournit du calcium en quantité suffisante.

Alwens et Grasmann disent avoir obtenu de bons résultats dans 16 cas d'ostéoporose, avec du lactate de strontium à doses croissantes jusqu'à 6 grammes par jour, pendant 4 semaines, suivies d'une période égale où les malades recevaient du lactate de calcium aux mêmes doses. Mais ces auteurs donnant en même temps de l'huile de foie de morue, leurs observations sont peu probantes.

Récemment, Pagani-Cesa a réétudié, en Italie, l'action du lactate de strontium chez les enfants rachitiques. Treize enfants rachitiques, de 8 à 29 mois, furent ainsi traités, sans modifications de leur régime ou de leur genre de vie, à raison de 7 grammes de lactate de strontium par jour pendant 40 jours. L'examen clinique était doublé de radiographies en série. Il conclut que le lactate de strontium ne donne pas de modifications appréciables du squelette rachitique ni dans le sens d'une prolifération bien nette du tissu ostéoïde, ni dans celui de l'éburnation de l'os.

5° Enfin, l'*arsenic* serait également un décalcifiant, d'après les notions classiques. Cependant Schabad, étudiant le bilan calcique chez un enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite, a trouvé une forte rétention calcique après avoir donné, pendant cinq jours, de

une à trois gouttes de liqueur de Fowler, mais en renouvelant l'expérience, il n'a obtenu, à deux reprises, qu'une rétention faible. Ce fait montre avec quelle prudence il faut interpréter les résultats donnés par la méthode des bilans dans l'étude du métabolisme calcique.

*
**

Nous avons recherché si l'arsenic avait une action dans le rachitisme expérimental. Dans une première série d'expériences, nous avons donné aux rats, au régime 85, de l'eau arsénicale à 0 gr. 03 p. 1.000 : ces animaux n'ont pas présenté de rachitisme, mais il faut signaler que leur croissance a été insignifiante (7 à 10 grs en 40 jours), peut-être du fait de l'intoxication arsénicale.

I. — Raccommodge 30 grs. R. 85 + eau arsénicale à 0 gr. 03 p. 1.000, du 17 juin au 27 juillet 1926. Sacrifié (40 grs) : N'a pris que 10 grs en 41 jours.

Autopsie : A la coupe du fémur et du tibia : pas de rachitisme net. Rien de net aux côtes.

Radiographie : Pas de rachitisme.

II. — Racaille 30 grs. R. 85 + eau arsénicale, du 17 juin au 27 juillet 1926. Sacrifié (40 grs). N'a pris que 10 grs en 41 jours.

Autopsie et radiographie : Pas de rachitisme.

III. — Racahout 30 grs. R. 85 + eau arsénicale, du 17 juin au 27 juillet 1926. Sacrifié (40 grs). N'a pris que 7 grs en 41 jours.

Autopsie : Rien de net à la coupe du fémur et du tibia. Pas de chapelet.

Radiographie : Pas de rachitisme.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons utilisé l'arséniate de soude, à la dose de 5 cc. de solution à 3 p. 1.000, en ajoutant 1 cc. de sirop simple pour faciliter l'absorption. Les animaux ainsi traités ont présenté un rachitisme très net.

I. — Racornir 47 grs. R. 85 + 5 cc. arséniate de soude à 3 p. 1.000 + 1 cc. sirop simple, du 9 septembre au 20 octobre 1926. Sacrifié (66 grs).

Autopsie : Rachitisme très net. Large couche ostéoïde au niveau du tibia, un peu moins au niveau du fémur. Petit chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme très net.

II. — Raconter 45 grs. R. 85 + arséniate de soude, du 9 septembre au 18 novembre 1926. Sacrifié (89 grs).

Autopsie : Au niveau du tibia, couche ostéoïde peu calcifiée. Thorax aplati latéralement. Chapelet costal très net.

Radiographie : Rachitisme.

III. — Raconteur 37 grs. R. 85 + arséniate de soude, du 9 septembre au 1^{er} novembre 1926. Trouvé mort (43 grs).

Autopsie : Rachitisme très net. Large bande ostéoïde au niveau du tibia et du fémur. Beau chapelet.

Radiographie : Rachitisme très net.

IV. — Racornissement 34 grs. R. 85 + arséniate de soude, du 9 septembre au 25 octobre 1926. Trouvé mort (40 grs).

Autopsie : Rachitisme très caractérisé. Large bande ostéoïde au niveau du tibia. Très gros chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme très net.

Nous pouvons donc conclure de ces deux séries d'expériences, que : *l'arsenic, lorsqu'il n'empêche pas*

la croissance, n'a pas d'action sur le rachitisme expérimental.

Nous avons également étudié l'action sur le rachitisme expérimental de l'eau de la Bourboule, qui renferme près de 0 gr. 03 d'arséniate de soude par litre. Elle ne nous a pas paru avoir d'action bien nette sur le rachitisme expérimental quelle que soit la dose employée (de 3 à 5 cc. et *ad libitum*).

I. — Rabotteux (témoin) 32 grs. R. 85 seul, du 1^{er} juin au 3 juillet 1926. Sacrifié (57 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme.

II. — Raboutir 29 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 3 cc., du 1^{er} juin au 3 juillet 1926. Sacrifié (54 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme léger mais net.

III. — Rabouillère 29 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 3 cc., du 1^{er} juin au 3 juillet 1926. Sacrifié (52 grs).

Autopsie et radiographie : Léger rachitisme.

IV. — Rabougrir 29 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 3 cc., du 1^{er} juin au 17 juillet 1926. Sacrifié (60 grs).

Autopsie et radiographie : Rachitisme léger.

Les rats de la série suivante ont présenté un rachitisme beaucoup plus accentuée. A noter que l'eau de la Bourboule a paru accélérer chez eux la croissance.

I. — Rabroueuse 30 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 3 cc., du 17 juin au 27 juillet 1926. Sacrifié (57 grs). A pris 27 grs en 41 jours.

Autopsie : A la coupe du tibia et du fémur, large bande de tissu ostéoïde : rachitisme très net. Rien de net aux côtes.

Radiographie : Rachitisme très net.

II. — Rabroueur 35 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 3 cc., du 17 juin au 27 juillet 1926. Sacrifié (62 grs). A pris 27 grs en 41 jours.

Autopsie : A la coupe, grosse bande de tissu ostéoïde, juxta-épiphysaire au tibia et au fémur. Pas de chapelet net.

Radiographie : Rachitisme très net.

Histologie : Grosse hypertrophie de la zone d'ossification, portant surtout sur la couche chondro-calcaire. Ligne d'ossification assez régulière, sans production exubérante du tissu ostéoïde. En somme, lésions de rachitisme, mais moins accusées qu'avec le régime 85 seul.

III. — Rabrouer 35 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 3 cc., du 20 juillet au 8 septembre 1926. Sacrifié (74 grs).

Autopsie : Rachitisme très net, aussi net que celui du témoin, au niveau du tibia. Chapelet costal plus important que celui du témoin.

Avec 5 cc., le rachitisme n'a pas été moins marqué.

I. — Rabbinisse 35 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 5 cc., du 25 juin au 17 août 1926. Sacrifié (67 grs).

Autopsie : Grosses lésions rachitique du tibia et du fémur. Chapelet costal net.

II. — Rabbinique 35 grs. R. 85 % eau de la Bourboule, 5 cc., du 25 juin au 17 août 1926. Sacrifié (67 grs).

Autopsie : Gros rachitisme.

III. — Rabbin 30 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 5 cc., du 25 juin au 17 août 1926. Sacrifié (57 grs).

Autopsie : Gros rachitisme.

IV. — Rabbousine 35 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 5 cc., du 25 juin au 10 août 1926. Sacrifié (62 grs).

Autopsie : Rachitisme moyen .

Radiographie : Rachitisme net.

V. — Radial 37 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 5 cc., du 9 septembre au 5 octobre 1926. Trouvé mort (38 grs).

Autopsie : Rachitisme très marqué. Large bande ostéoïde au niveau des genoux. Chapelet costal moyen (à noter que le rachitisme s'est développé malgré une croissance faible : l'animal avait augmenté de 37 à 40 grs, puis avait reperdu 2 grs).

VI. — Radialement 35 grs. R. 85 + eau de la Bourboule, 5 cc., du 9 septembre au 2 octobre 1926. Trouvé mort (30 grs).

Autopsie : Rachitisme net malgré une croissance nulle : l'animal avait atteint 38 grs pour maigrir ensuite.

Enfin, les rats suivants, qui eurent de l'eau de la Bourboule *ad libitum* (10 cc. environ), présentèrent un rachitisme des plus nets.

I. — Raccorder 37 grs. R. 85 + eau de la Bourboule à volonté, du 7 août au 18 octobre 1926. Sacrifié (58 grs).

Autopsie : Rachitisme très accentué. Large bande de tissu ostéoïde au niveau du fémur et du tibia. Très beau chapelet costal.

Radiographie : Rachitisme très net.

II. — Raccourcissement 35 grs. R. 85 + eau de la Bourboule à volonté, du 7 août au 30 septembre 1926. Sacrifié (45 grs).

Autopsie : Rachitisme nettement caractérisé aux membres inférieurs. Très gros chapelet costal.

III. — Raccourcir 30 grs. R. 85 + eau de la Bourboule à volonté, du 7 août au 30 septembre 1926. Sacrifié (45 grs).

Autopsie : Rachitisme léger aux membres inférieurs. Très gros chapelet.

IV. — Raccourtrier 34 grs. R. 85 + eau de la Bourboule à volonté, du 7 août au 2 octobre 1926. Trouvé mort (37 grs). L'animal avait atteint 47 grs puis avait maigri.

Autopsie : Rachitisme très net. Large bande de tissu ostéoïde au niveau du tibia. Gros chapelet costal.

Ces expériences permettent de conclure : *l'eau de la Bourboule, quelle que soit la dose employée, ne paraît pas modifier le rachitisme expérimental du rat blanc au régime 85.*

CHAPITRE XIII

Mécanisme d'action des fixateurs

Les phénomènes bio-chimiques de la calcification

Nous avons passé en revue, dans les chapitre précédents, toute un série d'agents fixateurs du calcium dont l'action est bien nettement établie. Comment agissent ces facteurs ? Qu'est-ce que la calcification au point de vue biochimique ? Tels sont les problèmes qui se posent et qui sont loin d'être actuellement résolus. La biochimie est une science encore dans l'enfance, et tout est encore à peu près à faire dans ce domaine. Cependant, de nombreux travaux ont paru sur ces sujets, notamment en Allemagne et en Amérique. On peut leur reprocher, pour beaucoup d'entre eux tout au moins, leur caractère théorique. Il est aisé d'élaborer des théories plus ou moins complexes sur la calcification, mais il est plus difficile de prouver leur réalité. Cependant, certains faits précis

viennent jeter quelque lumière dans la confusion des théories.

1° *Première étape intestinale. Question de la solubilité des sels calciques.*

La première étape dans le problème de la calcification est relativement simple : c'est celle de l'absorption du calcium par l'intestin.

Les expériences de Schabad, de Schloss, celles de Orr, Holt, Wilkins et Boone, ont montré que l'absence de calcification du rachitisme était due à une absorption déficiente du calcium et du phosphore par l'intestin, et que cette absorption était améliorée par l'huile de foie de morue et les rayons ultra-violets. D'autres facteurs influent également sur cette absorption. Les expériences des auteurs précédents montrent qu'un excès de phosphore dans le régime augmente l'élimination du calcium par l'intestin, et inversement un excès de calcium augmente l'élimination du phosphore. Ils expliquent ce fait par l'hypothèse de la précipitation de phosphates de calcium insolubles dans l'intestin. Il est probable que le calcium n'est absorbable que sous forme de calcium ionisé, ou de phosphate de calcium moléculaire en solution, mais les phosphates de calcium insolubles ne peuvent traverser la muqueuse intestinale. Si c'est exact, il en résulte qu'un facteur augmentant la solubilité du phosphate de calcium doit favoriser l'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin. Il en est ainsi de :

1° L'augmentation de l'acidité du contenu intestinal entraînant la production d'une plus grande

quantité de monophosphate soluble, avec diminution du biphosphate et du phosphate tricalcique insolubles (Cf. : Action des acides, Chapitre des anti-fixateurs).

2° La diminution de la température : la solubilité du phosphate tricalcique est diminuée par la chaleur, et l'on peut supposer qu'une élévation de la température doit diminuer l'absorption.

3° L'augmentation de la concentration totale des sels.

4° Les effets spécifiques de certains ions : Goldschmidt et Dayton, Goldschmidt et Binger ont montré qu'il y a une grande différence dans la facilité d'absorption du chlorure de calcium par l'intestin, suivant la concentration du sulfate de sodium ou du lactate de calcium. Bien que ces auteurs incriminent une altération de la paroi intestinale par ces sels, il semble également possible, à la lumière des travaux chimiques récents, de supposer l'existence d'interactions spécifiques des ions jouant un rôle dans ces phénomènes (Bronsted).

2° *Deuxième étape : passage du calcium dans le sang et les humeurs.*

L'étape intestinale franchie, le calcium passe dans le sang. L'étude de la calcémie a montré que si celle-ci peut être abaissée dans certains états pathologiques, et ramenée à la normale par la thérapeutique, elle ne peut dépasser ce taux : le calcium est normalement à saturation dans le sang.

Du sang, le calcium passe dans les humeurs. Normalement, le taux du calcium dans les humeurs est

approximativement la moitié de celui du calcium sanguin. Les expériences récentes de Price, sont intéressantes au point de vue du mécanisme d'action des fixateurs. Ces fixateurs, qu'il appelle des « activateurs » peuvent agir soit par voie gastrique, soit par voie cutanée. Expérimentant sur le poulet, cet auteur utilisa l'huile de foie de morue en topique, sur le cou. Il dosa le calcium dans la sérosité de la phlyctène résultant de cette application, et trouva ce liquide plus riche en calcium que le sang. Il en conclut que les activateurs agissent en augmentant la solubilité du calcium dans les humeurs.

3° *Troisième étape : calcification osseuse.*

Enfin, la troisième étape, la plus complexe et la plus mal connue, est la calcification du squelette. On croyait autrefois que l'ossification était due à une sécrétion des ostéoblastes; en réalité, elle se réduit à un problème physico-chimique (Leriche et Policard).

La question qui se pose est la suivante : *Pourquoi le tissu ostéoïde rachitique ne se calcifie-t-il pas ?* Ce problème ne se réduit pas à une seule question de solubilité des sels calciques : c'est surtout à l'état de phosphate tricalcique que la chaux se précipite dans le squelette ; or, le sérum sanguin est normalement sursaturé en phosphate tricalcique, à raison de 200 % (Holt, La Mer et Chown) ; même chez les rachitiques, le produit $\text{Ca}^3 \times (\text{PO}^4)^2$ est plus élevé qu'il n'est nécessaire pour la précipitation du $\text{Ca}^3 (\text{PO}^4)^2$. D'autres facteurs entrent donc en jeu.

Shipley, Kramer et Howland ont étudié les condi-

tions de la calcification osseuse *in vitro*. Le point de départ de leurs expériences a été l'observation suivante : le cartilage épiphysaire d'un rat rachitique, placé dans le sérum de rat rachitique, ne se calcifie pas, mais se calcifie s'il est placé dans le sérum de rat non rachitique.

Ces auteurs ont étudié la calcification en plaçant du cartilage dans des solutions diverses, ayant la composition inorganique du sérum humain, en variant la concentration du phosphore inorganique, des protéines et du calcium. Ils admettent que la calcification est identique *in vivo* et *in vitro*, et qu'il est possible d'étudier *in vitro* les conditions favorisant ou retardant la calcification.

Le cartilage, placé dans une solution contenant 10 milligrammes de calcium pour 100 cc., et 4 milligrammes de phosphore inorganique, est à peu près complètement calcifié au bout de neuf heures. Audessous de 4 milligrammes de phosphore inorganique, la calcification est nulle. La diminution du calcium n'empêche pas la calcification. Le PH favorable à la calcification est entre 7,05 et 7,50.

S'il se produit une précipitation dans la solution avant que la calcification ne soit faite, la concentration de la solution est si diminuée de ce fait que la calcification ne se fait pas : ceci empêche automatiquement la calcification de se faire dans une solution fortement alcaline.

En ajoutant 1 à 2 % de protéine (albumine d'œuf) dans la solution, la calcification est retardée : avec 1 % de protéine on n'a qu'un léger retard; avec 2 %

il n'y a pas de calcification au bout de 48 heures; mais si le cartilage est enlevé, lavé et placé dans une solution sans protéine, la calcification se fait.

La calcification est également empêchée par la chaleur, le froid (elle se fait à la température du corps), les poisons protoplasmiques, l'ébullition. *Il apparaît que la calcification est autre chose qu'une simple précipitation et exige l'intégrité du tissu.*

Ces expériences de calcification *in vitro* sont extrêmement intéressantes et mettent bien en lumière les conditions essentielles de la calcification.

La première condition est que la quantité de *phosphore inorganique du sérum* soit suffisante : or, comme Howland et Kramer l'ont montré, il existe justement de l'hypophosphatémie dans le rachitisme. Cette hypophosphatémie est, pour ces auteurs, la cause première de la déficience de la calcification osseuse. Une diminution des ions phosphore rend plus difficile la précipitation du phosphate tricalcique. L'étude du rachitisme expérimental nous a déjà montré l'importance capitale de l'ion phosphore dans la calcification.

Une seconde notion de première importance qui se dégage de ces expériences de calcification *in vitro*, est le *rôle capital des colloïdes* qui exercent une action protectrice puissante contre la précipitation des sels de chaux. Hofmeister avait déjà montré qu'en présence de colloïdes la solubilité des sels de chaux était presque doublée. Les sels de chaux sont beaucoup plus solubles dans le sérum qui contient 7 à

9 % de protéines, que dans l'eau (Ehlert et Hempel).

Mais à côté de ce rôle empêchant, les albumines jouent un autre rôle d'importance considérable dans la calcification. Tous les travaux récents sur ce problème biochimique s'accordent à donner aux *albumines la capacité de se combiner au calcium* (Pfaundler, Freudenberg et György). La calcification ne serait pas un simple phénomène de précipitation, mais une véritable combinaison entre le calcium et les albuminoïdes des tissus. La calcification se ferait en trois phases : 1° combinaison de l'ion calcium à la substance fondamentale organique ; 2° cette combinaison calcium-albumine, mise en présence des phosphates et carbonates de la lymphe, il en résulterait une combinaison complexe protéine-calcium-phosphate ou carbonate de calcium ; 3° fixation du phosphate tricalcique et du carbonate de calcium (Rabl).

Enfin, un dernier point mis en lumière par ces expériences de calcification *in vitro* est l'importance du *facteur acide-base*. Les travaux de Rona et Takahashi avaient déjà montré le rôle de la tension du CO_2 dans la précipitation du calcium : une diminution même légère de la tension du CO_2 suffit à entraîner la précipitation des sels de chaux en raison inverse de leur solubilité. Or, au niveau du cartilage où existe une vie ralentie, où les échanges sont peu actifs, la tension du CO_2 est diminuée : condition éminemment favorable à la calcification. L'absence normalement de calcification dans les autres tissus serait la conséquence de leur plus grande activité métabolique, et

de la constante présence de CO_2 passant des cellules dans les humeurs. Les travaux de Freudenberg et György, ceux de Rabl, ont cherché à établir toute une théorie de la calcification basée sur ces faits.

A leur tour, Blum, Delaville et Van Caulaert ont fait des recherches tendant à prouver qu'il existe des relations entre les phénomènes de calcification et de décalcification et l'état physico-chimique des humeurs. Pour ces auteurs, *le trouble fondamental à l'origine du rachitisme serait une modification des humeurs dans le sens de l'acidose*. En effet, l'acidose, en modifiant le colloïde du plasma et des tissus, empêcherait le calcium de se combiner aux protéines, d'où le trouble de la première étape de la calcification.

Par des expériences *in vitro*, ces auteurs ont montré que l'acidose augmentait le calcium ultrafiltrable du plasma sanguin (filtre laissant passer les cristaalloïdes, et retenant les colloïdes) : en faisant barboter un courant de CO_2 dans le sang, le calcium colloïdal disparaît. Chez le sujet normal, le calcium ultrafiltrable, en solution vraie, représente 55 à 60 % du calcium total, et le calcium colloïdal 40 à 45 %. Dans l'acidose, le calcium colloïdal est très diminué ou absent.

« L'explication de ce phénomène repose sur les travaux de Loeb sur l'état chimique des colloïdes. Les albumines sont, d'après leur composition chimique, des ampholytes, c'est-à-dire qu'elles sont à même de jouer aussi bien le rôle de bases que celui d'acides, leur caractère basique ou acide étant réglé par la

réaction du milieu où elles se trouvent; elles seront donc acides pour tous les milieux dont le PH sera supérieur à leur point isoélectrique, et basiques dans le cas contraire. Dans le sang normal, certaines protéines jouent le rôle d'acides, et fixent ainsi une partie du calcium. Le calcium colloïdal est, en résumé, un protéinate de calcium.

L'équilibre acide-base apparaît comme un facteur essentiel qui conditionne l'état physico-chimique des colloïdes plasmatiques.

S'il y a acidose, c'est-à-dire augmentation des acides par rapport à l'état normal, et par suite élimination de la prépondérance des cations, l'albumine prend le caractère d'une base et devient incapable de fixer le calcium. Ce minéral perd ainsi son support colloïdal et devient ultrafiltrable. »

Ces auteurs ont constaté un abaissement de la réserve alcaline dans l'ostéomalacie et le rachitisme (autour de 40 à 50 au lieu de 52 à 56 chez le nourrisson normal). Cet état d'acidose est pour eux l'origine du trouble de l'ossification qui caractérise le rachitisme.

La première étape de la calcification, c'est-à-dire la fixation du calcium aux albumines du tissu ostéoïde, nécessiterait les mêmes conditions que la fixation du calcium aux protéines du plasma : elle ne serait possible que si ces albumines ont un caractère acide, c'est-à-dire si la réaction du milieu tissulaire est dans le sens de l'alcalinité par rapport au point isoélectrique de ces albumines. Normalement, les tissus ont, par rapport au sang, une réaction plus

acide, due à la présence du CO_2 et d'autres acides provenant du métabolisme tissulaire ; ces acides sont neutralisés par les alcalins du sang, ce qui tend à maintenir constante la réaction tissulaire.

Mais dans l'acidose, le sang est déjà surchargé d'acides, cette neutralisation ne peut se faire, il en résulte une augmentation de l'acidité tissulaire, d'où le trouble de la première phase de la calcification.

La dernière étape de la calcification : précipitation de carbonate de calcium et de phosphate tricalcique, est également liée à une prépondérance des bases du sang. En présence d'un excès d'acides, la précipitation n'est pas possible, parce qu'il se forme du bicarbonate de calcium et des phosphates solubles.

« La formation de l'os est donc conditionnée par un équilibre déterminé d'acide-base avec prédominance basique. Mais il y a plus : cet équilibre est nécessaire au maintien de l'intégrité du tissu osseux définitif ; tout état d'acidose entraîne, en effet, une décalcification... S'il a lieu à l'âge où les os sont en voie de formation, il aboutit au rachitisme par défaut d'ossification du tissu ostéoïde et résorption du tissu osseux déjà formé ; s'il se produit chez l'adulte à squelette constitué, il y a décalcification du tissu osseux. »

Telle est la théorie de Blum, Delaville et Van Cau-laert. Elle serait confirmée par un certain nombre de faits cliniques : Hogdson avait constaté que les urines des rachitiques étaient très acides, fait confirmé par Freudenberg et György. Goebel a fait la même constatation dans plusieurs cas d'ostéomalacie,

Stohl a vu, sous l'influence des acides, une diminution du bilan minéral, et une augmentation sous l'influence des alcalis.

Les rayons ultra-violets, l'huile de foie de morue agiraient en diminuant l'acidose. György a constaté qu'après ces traitements, il y aurait une diminution des éliminations acides. Blum, Delaville et Van Cau-laert ont vu, chez un nourrisson rachitique soumis aux rayons ultra-violets, la réserve alcaline passer de 39,3 à 44, après 60 minutes d'irradiation, et à 56, chiffre normal, après 100 minutes d'irradiation.

D'après Freudenberg et György, l'action décalcifiante des sels calciques anorganiques serait due à leur action acidosante : ceci expliquerait leur action favorable dans la tétanie qui s'accompagne d'alcalose.

Pour Blum, Delaville et Van Cau-laert, c'est également l'acidose qui est à l'origine de l'hypophosphatémie des rachitiques : l'excès de CO_2 du sang ferait passer une partie du phosphore du plasma dans les globules rouges.

Mais, il faut bien le reconnaître, si la théorie de l'acidose est séduisante, elle n'est pas, à l'heure actuelle absolument démontrée. Ackerson, Blish et Mussehl n'ont pas trouvé de différence de la réserve alcaline entre les poulets normaux et rachitiques. Des expériences de contrôle sont nécessaires avant de pouvoir se faire une opinion fondée sur la valeur de ces théories.

CAAPITRE XIV

Applications pratiques des données expérimentales

Ces faits étant acquis, dans quelle mesure peuvent-ils s'appliquer à la clinique humaine, notamment dans les cas typiques de maladies comme le rachitisme et la tuberculose, où la fixation du calcium est, avant tout, recherchée ?

En ce qui concerne *le rachitisme*, on peut dire que thérapeutiquement tout au moins, le rachitisme du rat et le rachitisme humain sont des syndrômes qu'il est possible de rapprocher et peut-être de confondre. L'huile de foie de morue se montre une bon fixateur du calcium dans les deux cas, bien que la démonstration de son efficacité soit plus facile avec le rachitisme expérimental qu'avec le rachitisme humain. En ce qui concerne l'action des rayons ultraviolets, elle est puissante et absolument identique dans les deux cas : les radiographies en série montrent aussi bien chez l'enfant que chez le rat la fixa-

tion rapide du calcium. Il en est de même de l'action du lait irradié. Cette action apparaît également en toute netteté chez les spasmophiles, dont le taux du calcium sanguin souvent abaissé est rapidement relevé par les rayons ultra-violet qui font cesser les crises.

En ce qui concerne la *tuberculose*, la question de la fixation calcique est plus complexe. On sait que la majorité des auteurs admettent que nombre de tuberculeux guérissent du fait de la calcification des lésions, qui, en effet, est certaine dans beaucoup de cas. A quoi les adversaires de cette opinion répondent que la fibrose pulmonaire de guérison a précédé et pour ainsi dire appelé la précipitation calcique. Nous ne prendrons pas part à ce débat, pour l'instant insoluble.

Seules nos expériences nous serviront à discuter la possibilité de la fixation calcique sur le poumon du tuberculeux.

Nous admettrons tout d'abord que le fait de constater l'inefficacité de l'adrénaline dans le rachitisme du rat n'est pas une preuve *absolue* de son inefficacité chez le tuberculeux. Les processus sont beaucoup trop éloignés pour qu'on puisse conclure de l'un à l'autre. Cependant il serait exagéré de ne tenir aucun compte des faits expérimentaux (doublés de certains faits cliniques) qui montrent, dans nos cas tout au moins, que l'adrénaline est absolument dépourvue du pouvoir de fixer le calcium, et même possède, comme certains cliniciens l'avaient signalé, un certain pouvoir décalcificateur,

Par contre, du fait que l'huile de foie de morue et les rayons ultra-violetes sont doués d'un pouvoir fixateur calcique puissant dans le rachitisme expérimental et humain, sommes-nous en droit de conclure qu'ils soient également de puissants fixateurs du calcium chez les tuberculeux ?

Le problème mérite d'être serré de très près, car sa solution peut avoir une grande importance pratique.

Tout d'abord, nous n'avons pas la preuve, chez l'animal mis au régime rachitigène, que la décalcification porte parallèlement sur le poumon et sur les os, et que le poumon se recalcifiera parallèlement au système ossueux. Ce parallélisme de décalcification et de recalcification est probable, et nous cherchons, par des travaux en cours, à en faire la démonstration. D'autre part, si le fait est acquis, il sera nécessaire de démontrer que le poumon tuberculisé « accepte » la calcification à l'égal ou mieux que le poumon sain.

L'huile de foie de morue, douée, comme on sait, de pouvoir anti-rachitique, jouit d'une action thérapeutique incontestable dans certains cas de tuberculose, ainsi que Bretonneau, Trousseau et d'autres l'ont établi. Il est difficile de démontrer que cette action est uniquement due à la vitamine anti-rachitique qu'elle contient, puisqu'elle contient, à côté, la vitamine A, de la cholestérine, des lipoides et autres substances auxquelles ont été attribuée un pouvoir anti-bacillaire. Quoiqu'il en soit, elle doit, dans la mesure de sa tolérance, retrouver toute sa faveur d'antan dans le traitement de la tuberculose. En ce

qui concerne son pouvoir recalcificateur, des doses minimales suffisent, ainsi que M. Mouriquand l'a montré. Les fortes doses seront donc, à ce point de vue, inutiles chez le tuberculeux aussi bien que chez le rachitique. Les doses faibles (une cuillerée à dessert) sont bien tolérées.

L'ultra-violet peut être, nous l'avons vu, tenu pour un des plus puissants fixateurs du calcium. Peut-il être, de ce fait, introduit dans la thérapeutique de la tuberculose ? Il nous faut, semble-t-il, distinguer à ce point de vue l'action directe des rayons ultra-violet et celle des aliments irradiés.

L'action directe des rayons ultra-violet est très puissante et capable de troubler profondément le métabolisme. MM. Mouriquand et Bertoye ont montré que leur action pouvait être nocive chez certains organismes jeunes et affaiblis. Leur action dans le traitement de l'asthme n'est pas toujours exempte de dangers. Aussi, jusqu'à nouvel ordre, nous semble-t-il prudent de ne les manier chez les tuberculeux qu'avec la plus extrême circonspection.

Nous n'en dirons pas autant des aliments irradiés, dont l'action recalcifiante certaine n'a pas paru, dans nos cas tout au moins, entraîner de choc organique. Il n'est donc pas défendu de penser que le lait irradié puisse devenir un bon adjuvant de la thérapeutique du tuberculeux.

Conclusions

I. — Le calcium est un élément indispensable à l'organisme, dans lequel il joue des rôles aussi nombreux qu'importants. Il est donc nécessaire de le maintenir à un taux suffisant. Mais il ne suffit pas, pour cela, que l'apport alimentaire soit normal, il faut encore que l'organisme soit capable de retenir le calcium qui lui est fourni. Pour cela, la présence de certains facteurs agissant comme fixateurs du calcium est indispensable.

II. — Le métabolisme calcique peut être étudié par diverses méthodes : l'étude des bilans et celle de la calcémie fournissent des documents intéressants, mais sont insuffisantes. Le *rachitisme expérimental*, grâce aux multiples contrôles radiologique, histologique et chimique qui permettent son étude précise, constitue un test de premier ordre pour se rendre compte de la valeur des divers agents proposés comme fixateurs du calcium.

III. — Le rachitisme expérimental est obtenu avec un régime suffisant en calcium, mais pauvre en *phosphore* : le rôle du phosphore paraît considérable dans la fixation du calcium.

IV. — Les *sels calciques*, en particulier le chlorure de calcium, s'ils peuvent, dans certains cas, augmenter passagèrement la calcémie, ont, le plus souvent, une action décalcifiante.

V. — *L'adrénaline*, qu'elle soit donnée par voie buccale ou par voie sous-cutanée, ou par les deux voies simultanément, n'a aucun pouvoir prophylactique contre le rachitisme expérimental. Au contraire, l'examen chimique des os montre avec évidence son rôle décalcifiant.

La *poudre de surrénale* en ingestion, paraît atténuer très légèrement le rachitisme.

VI. — La *poudre de parathyroïde* en ingestion est inefficace contre le rachitisme expérimental.

VII. La *poudre de thyroïde* en ingestion provoque, dans la majorité des cas, un arrêt de la croissance, et même une perte de poids plus ou moins accentuée : dans ces conditions, le rachitisme ne peut se développer. Lorsque la croissance est à peu près normale, le rachitisme se développe : la thyroïde ne peut donc être considérée comme un fixateur du calcium.

L'action des autres glandes endocrines (ovaire, thymus) est encore mal précisée.

VIII. — *L'huile de foie de morue* est un fixateur de premier ordre. Il suffit d'ajouter III gouttes au régime rachitigène pour empêcher entièrement le rachitisme ; elle agit également à titre curatif. On n'est pas encore fixé sur l'élément doué d'activité dans l'huile

de foie de morue. Les extraits qu'on en a tiré donnent des résultats inégaux.

IX. — Les *rayons ultra-violets* sont des fixateurs remarquables, aussi bien en clinique que dans le rachitisme expérimental : cinq minutes d'irradiation par jour suffisent à empêcher entièrement le rachitisme ou à le guérir. La lumière de Wood, à condition que le temps d'irradiation soit suffisamment prolongé, est également efficace. Les rayons infra-rouges n'ont aucune action.

Les rayons ultra-violets agissent aussi indirectement, par l'intermédiaire des aliments irradiés : le *lait irradié* s'est montré efficace, aussi bien chez l'enfant que chez le rat blanc. Cette efficacité n'a pas été diminuée par l'exposition ultérieure aux rayons infra-rouges, ou par une stérilisation prolongée.

X. — Certains éléments jouent, au contraire, le rôle d'*anti-fixateurs* : tels sont, avec l'adrénaline et le chlorure de calcium, le phosphate de soude, l'iodure de potassium. Quant au rôle décalcifiant des acides, du strontium, de l'arsenic, il ne paraît pas prouvé.

XI. — Le mécanisme d'action des fixateurs est mal connu. La calcification apparaît comme un phénomène biochimique très complexe, dans lequel une foule de facteurs entrent en jeu : peut-être le facteur acide-base joue-t-il un rôle dans la fixation du calcium, mais rien ne peut être encore affirmé dans ce domaine.

XII. — Dans quelle mesure les faits expériment-

taux peuvent-ils s'appliquer à la clinique ? Pour le rachitisme, on peut identifier, au point de vue thérapeutique, le rachitisme expérimental au rachitisme humain. Pour la tuberculose, la question de la recalcification pose une série de problèmes complexes qui méritent d'être discutés.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, MOURIQUAND.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 Novembre 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

GÉNÉRALITÉS, RACHITISME EX PÉRIMENTAL

Nous n'avons pas songé à mettre une bibliographie complète du rachitisme expérimental qui demanderait des volumes. Nous ne signalons que les travaux essentiels, et ceux dans lesquels on trouvera une bibliographie importante).

CUNAUT. — Le calcium à l'état normal et pathologique. *Thèse de Paris*, 1926.

DEBRAY. — Contribution à l'étude de l'histologie pathologique du rachitisme. *Thèse de Paris*, 1925.

DENIS et TALBOT. — Le calcium du sang des enfants. *Amer. Journ. dis. Child.*, janvier 1921, p. 29.

DORLENCOURT. — Traitement du rachitisme. Applications des notions étiologiques et pathogéniques actuelles. *Revue méd. française*, juin 1925.

DE GENNES. — Les troubles humoraux du rachitisme. *Bull. méd.*, 28-1-25, p. 121.

HESS. — Nouveaux aspects du problème du rachitisme. *Journ. Amer. med. Assoc.*, avril 1922, tome 78, p. 1177.

HESS et WEINSTOCK. — Valeur du phosphore élémentaire dans le rachitisme. Etude expérimentale. *Amer. Journ. dis. child.*, octobre 1926, p. 483.

HESS et MATZNER. — Rapports du rachitisme avec le phosphore inorganique et le calcium du sang maternel et foetal. *Amer. Journ. dis. child.*, sept. 1923, tome 26, p. 265.

HESS, UNGER et PAPPENHEIMER. — Guérison spontanée du rachitisme. *Proc. of the society for exp. biol. a med.* 1922, tome 19, p. 236.

- HESS et UNGER. — Rachitisme infantile. Signification des examens clinique, radiologique et chimique, dans son diagnostic. *Amer. Journ. dis. child.*, oct. 1922, p. 317.
- HOWLAND et KRAMER. — Calcium et phosphore du sérum. Relations avec le rachitisme. *Amer. Journ. dis. child.*, août 1921, p. 105.
- LERICHE et POLICARD. — Suggestions sur le problème de la croissance squelettique fournies par l'examen d'un exostose ostéogénique. *Presse médicale*, N° 87, 1923, p. 905.
- LESNE, VAGLIANO et CHRISTOU. — Contribution à l'étude du rachitisme expérimental. *Soc. path. comp.*, 10 juillet 1923.
- LESNE, DE GENNES, MAHAR et COLANERI. — Radiologie du rachitisme. Ses modifications au cours du traitement par les rayons ultra-violets. *Presse méd.*, 26 mars 1923.
- MANOUSSAKIS. — Calcium et tuberculose. Contribution à l'étude expérimentale des échanges calciques. *Thèse de Lyon*, 1923-24.
- MAC COLLUM et SIMMONDS. — Production du rachitisme par des régimes pauvres en phosphore et en liposoluble. *Journ. biol. chem.*, 1921, tome 48, p. 507.
- MOURIQUAND. — Note sur le rachitisme et la nutrition osseuse. *Paris Médical*, 1925, p. 406.
- MOURIQUAND, BERNHEIM, CONTAMIN et Mlle THEOBALT. — Sur le rachitisme expérimental. *Lyon Médical*, 1925, p. 695.
- MOURIQUAND. — Dystrophies calciques. (Précis de diététique et des maladies de la nutrition).
- MOURIQUAND. — Alimentation et tuberculose. *La Médecine*, décembre 1924.
- MOREL, MOURIQUAND et MIGUET. — Rachitisme expérimental chez le chien par consommation de pain blanc. *Lyon Médical*, 1919, p. 553.
- PAPPENHEIMER. — Etude expérimentale du rachitisme. Applications à la clinique. *Journ. de médecine de Lyon*, 1923, p. 281.
- PARK, SHIPLEY, MAC COLLUM et SIMMONDS. — Y a-t-il plus d'une catégorie de rachitisme ? *Proc. soc. for exp. biol, a med*, 1921, tome 19. *Amer. Journ. dis. child.*, février 1922, p. 91.

- SHERMANN et PAPPENHEIMER. — Sur la détermination du rachitisme par certains régimes et sur sa prévention par un sel inorganique. *Journ. de méd. exp.*, 1922, tome 35, p. 447.
- SHIPLEY, PARK, MAC COLLUM et SIMMONDS. — Rachitisme et maladie ressemblant au rachitisme chez les rats par des régimes déficients. *Dental cosmos*, mars 1922.
- SIMONET. — Le rachitisme expérimental. *Soc. de pathologie comparée*, 8 mai 1922.
- TELLIER, RONEY et BEYSSAC. — Les dents des tuberculeux. Remarques expérimentales, cliniques et thérapeutiques. *Revue de stomatologie*, tome 27, N° 12, déc. 1925.
- TISDALL. — La concentration du calcium et du phosphore sanguins chez le nourrisson atteint de rachitisme léger ou d'une affection simulant le rachitisme. *Amer. Journ. dis. child.*, nov. 1922, p. 382.
- TURPIN. — Le rachitisme expérimental. *Progrès médical*, 1923, p. 293.

ADRENALINE ET EXTRAITS SURRENAUX

- BABONNEIX. — Traitement médical du rachitisme. *Journ. méd. français*, avril 1922, p. 141.
- BAUMM. — Traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline. *Zentralblatt für. Gynäk*, 1908, n° 12.
- BENEKE. — Die altersdisposition (Marburg 1879).
- LÉON BERNARD et VITRY. — Influence de l'adrénaline sur les échanges calciques chez les tuberculeux. *Bull. de la Soc. d'études scientifiques de la tuberculose*, Masson, janvier 1913.
- BILLIGHEIMER. — La calcémie et ses modifications sous l'influence de divers facteurs. *Klin woch.*, 4 février 1922, p. 256.
- BINET et VAGLIANO. — Recherches expérimentales sur le métabolisme du calcium et sa fixation par l'adrénaline. Congrès de Bordeaux, 9 juin 1924.
- Etude expérimentale des agents fixateurs du calcium. *La Médecine*, septembre 1924.
- BOSANYI. — Etude expérimentale sur le rachitisme. Les protéines facteurs de l'ostéogenèse normale. Leur rôle dans la guérison du rachitisme. *Amer. Journ. of dis. of. child.*, déc. 1925, p. 780.

- BOSSI. — Surrénales et ostéomalacie. *Zentralblatt für Gynäk*, 1907, N^{os} 3 et 6. *Archiv. für Gynäk*, 1907, 83, p. 3.
- Sur la prophylaxie des bassins anormaux consécutifs au rachitisme. *Zentralblatt für Gynäk*, 1907, N^o 50.
- CARNOT et SLAVU. — Influence de l'adrénaline sur la réparation osseuse et l'évolution du cal. C. R. de la Soc. Biol., 14 mai 1910, p. 832.
- CATTANEO. — Les surrénales dans le rachitisme. *Monats. f. Kind.*, t. 4, p. 448.
- CHABROL, HAGUENAU et LEGRAND. — Etude anatomo-clinique d'un cas d'ostéomalacie masculine. *Presse médicale*, 2 mars 1927.
- COROMINAS. — L'adrénaline dans le traitement du rachitisme. Premier Congrès espagnol de médecine, avril 1919. *La medicina de los ninos*, déc. 1919.
- DANGLAIS. — De l'ostéomalacie sénile. *Thèse de Nancy*, 1911.
- ETIENNE. — Décalkification ostéomalacique expérimentale par le Ca Cl_2 et par l'adrénaline. *J. de Physio. et de Path. génér.*, 1912, p. 108.
- ETIENNE et FRITSCH. — Le rôle athéromatisant du chlorure de calcium dans l'athérome expérimental n'appartient pas à sa chaux. C. R. Soc. Biol., 1909, p. 937.
- Origine de la chaux dans la calcification des artères et pathogénie de l'athérome calcifié. *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 1909, p. 1084.
- FRIEDMANN. — Les surrénales dans le rachitisme. *Der kinderarzt*. Année XI, p. 9.
- FRITSCH. — Contribution à l'étude de la chaux dans l'organisme, spécialement dans ses rapports avec la pathogénie de l'artério-sclérose. *Thèse de Nancy*, 1908-09.
- HESSE et JAFFE. — Effets de la surrénalectomie double sur le développement du rachitisme du rat. *Proc. of the Soc. f. experim. biol and med*, 1924, XXII, p. 103.
- HOCHHUTH. — Sur le rachitisme tardif vrai et son traitement organothérapique. *Bruns' Beitrage zur klin. Chir.*, 1920, tome 119, p. 110.
- IOVANE et PACE. — Surrénales et rachitisme, recherches cliniques et expérimentales. *Arch. f. Kinderheilk*, 49, 1909, p. 375.
- JOSUË. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *Soc. de biol.*, 14 nov. 1903. *Presse médicale*, N^o 92, 18 nov. 1903.

- Les capsules surrénales dans trois cas d'athérome artériel. *Soc. méd. hôp.*, 19 février 1904, p. 172.
- Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. *Soc. méd. des hôp.*, 29 déc. 1905, p. 1053.
- KAESSMANN. — Contribution à l'étude du traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline selon la méthode de Bossi. *Zentralblatt für Gynäk.*, 1907, N° 44.
- KINNER. — Sur le traitement du rachitisme par les extraits surrénaux. *Diss.*, Breslau 1901.
- KÖNIGSBERGER. — Traitement du rachitisme par les extraits surrénaux. *Münch. med. woch.*, 1901, N° 16.
- LABBÉ et JOSUÉ. — Adrénaline et chlorure de calcium. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, déc. 1905.
- LANGSTEIN. — Traitement du rachitisme par les extraits surrénaux. *Jahrb. für Heilk.*, tome 53.
- LEHNERDT et WEINBERG. — Le traitement du rachitisme par l'adrénaline. *Münch. med. woch.* 1921, tome II, page 1483.
- LUDLOFF. — Un cas de guérison de rachitisme tardif. Breslauer chirurg. Gesellschaft. *Zbl. f. chir.* 1913, p. 307.
- MARFAN. — Quatre leçons sur le rachitisme. Baillière, 1923.
- MERLETTI et ANGELI. — Traitement surrénal de l'ostéomalacie puerpérale. *Klin therap. woch.*, 1907, N° 42.
- NETER. — Traitement du rachitisme par les extraits surrénaux. *Jahrb. f. Kinderh.*, 1900, tome 52.
- PUPPEL. — Sur le traitement de l'ostéomalacie par les préparations surrénales. *Zbl. f. Gynäk.*, 1907, N° 49.
- VON QUEST. — Signification des surrénales dans la pathogénie et le traitement du rachitisme. *Münch. med. Woch.*, 1909, p. 1707.
- REINHARDT. — Adrénaline et ostéomalacie. *Zbl. f. Gynäk.*, 1907, N° 52.
- RICHARD. — Métabolisme des sels de chaux et calcémie dans la tuberculose. Variations sous l'influence du Ferrier et de l'adrénaline. *Thèse de Paris*, 1923.
- SERGENT. — La cure de recalcification. Sa technique. Ses indications. Ses résultats. *Consultations médicales*, Poinat 1921.
- La valeur thérapeutique de la recalcification dans la tuberculose pulmonaire. *Presse médicale*, 1^{er} nov. 1910.

- Action favorisante de l'adrénaline sur le processus de recalcification. *Journ. de méd. et de pharm. pratique*, juillet 1913.
- L'adrénaline dans le traitement de la tuberculose. *Paris médical*, 1912, p. 247.
- SERGEANT et BINET. — Le calcium du sang chez les tuberculeux; la fixation du calcium par l'adrénaline. Communication au Congrès de Québec, sept. 1924. *Revue de Pathologie comparée*, 1925, N° 269, p. 63.
- SIMON. — Sur les ostéopathies de famine. *Münch. med. Woch.*, 1919, N° 29.
- STELTZNER. — Traitement du rachitisme par les extraits surrénaux. *Jahrb. f. Kinderh.*, 1900. Tome 51, N° 1 et 2.
- Surrénales et rachitisme. *Med. Klin*, 1908. N°s 18 à 22, p. 655, 696, 741, 780 et 820.
- Examen histologique des os de neuf enfants traités par les extraits surrénaux. *Jahrb. f. Kind.*, 1901, tome 51.
- STELTZNER et MIRA. — Importance de la chaux dans la pathogénie du rachitisme. *Jahrb. f. Kind*, 1900, tome 50 et 51.
- STELTZNER et LISSAUER. — Pathogénie et traitement du rachitisme. Berlin, 1904.
- STELTZNER et SALGE. — Contribution à l'étude de la pathologie de la croissance osseuse. Berlin 1901 (*Karger*), p. 43.
- TANTURRI. — Un cas grave d'ostéomalacie guéri par les injections d'adrénaline au 1/1000 selon la méthode de Bossi. *Gazzetta degli osped.*, 1907, N° 81.
- VELITS. — Sur l'efficacité de l'adrénaline dans l'ostéomalacie. *Zbl. f. Gynäk*, 1907, N° 29.
- VOLLMER. — L'influence des hormones sur les échanges intermédiaires. *Jahrb. f. Kinderheilk*, 1922, tome 99, p. 133.
- WORINGER. — L'influence de l'adrénaline sur la phosphatémie et la calcémie. *Soc. de biol.*, 1924, p. 588

PARATHYROÏDES

- ARTHUS et SCHAFERMANN. — Parathyroïdectomie et sels de calcium chez le lapin. *Journ. de phys. et de pathol. générales* 1910, p. 177.

- BERKELEY et BEEBE. — Contribution à l'étude physiologique et chimique des parathyroïdes. *Journ. med. res.*, 1909, t. 20, p. 149.
- BOEZ. — Influence de l'opothérapie parathyroïdienne sur la calcification des os. *Soc. de biol.*, 1919, p. 447.
- CANAL. — Influence des parathyroïdes sur le processus d'ossification dans les fractures. *Gazetta degli. osp. e del. clin.*, N° 93, 1909.
- COLLIP. — Extraction d'une hormone parathyroïdienne qui prévient ou contrôle la tétanie parathyréoprive et régularise le taux du calcium sanguin. *Journ. biol. chem.*, mars 1925, tome 63, N° 2, p. 395.
- COLLIP, CLARK et SCOTT. — Effets d'une hormone parathyroïdique sur des animaux normaux. *Journ. Biol. Chem.*, mars 1925, p. 439.
- COLLIP et CLARK. — Nouvelles recherches sur l'action physiologique d'une hormone parathyroïdienne. *Journ. Biol. Chem.*, tome 64, 1925, p. 485.
- DIETERICH. — La formation du cal chez les animaux parathyréoprives. *Arch. f. Klin. Chir.*, 136, 1925, p. 388.
- ERDHEIM. — Rachitisme et parathyroïdes. Vienne, 1914.
- Tétanie parathyréoprive. *Wien. Klin. woch.*, 1906, p. 716.
- Contribution à l'étude des troubles parathyréoprives. *Frankfurt. Zeit. f. Pathol.*, 1911, n° 7, p. 238.
- Histologie normale et pathologique des parathyroïdes. *Ziegl. Beitr.*, 1903, p. 458.
- FROUIN. — Sur la possibilité de conserver les animaux après ablation complète de l'appareil thyroïdien en ajoutant des sels de calcium ou de magnésium à leur nourriture. *Académie des Sciences*, 1909, p. 1622.
- Reproduction chez les chiennes thyro-parathyroïdec-tomisées. *Soc. de Biol.*, 1912, p. 249.
- GREENWALDT. — Changements chimiques dans le sang des chiens après thyro-parathyroïdectomie. *Journ. Biol. Chem.*, tome 61, 1924, p. 33.
- GROSS et UNDERHILL. — Métabolisme des sels anorganiques. Balancement des ions dans le sang dans la tétanie parathyréoprive. *Journ. Biol. Chem.*, tome 54, 1922, p. 105.

- HAMMETT. — La croissance de l'humérus et du fémur chez le rat blanc après thyroparathyroïdectomie et parathyroïdectomie à l'âge de 75 jours. *Amer. Journ. of. Anatomy*, tome 35, 1925, p. 421.
- Rachitisme et parathyroïde. *Endocrinology*, t. 8, n° 4, p. 557, 1924.
- Etudes sur l'appareil thyroïdien. Effets de la thyroparathyroïdectomie et de la parathyroïdectomie sur le calcium, le magnésium et le phosphore des cendres de l'humérus et du fémur de rats blancs mâles et femelles âgés de 100 jours. *Journ. Biol. Chem.*, tome 57, 1923. p. 285.
- HANSON. — Préparations parathyroïdiennes. *Mil. Surg. Wasch.*, t. 54, n° 76, p. 218.
- HARVIER. — Recherches sur la tétanie et les glandes parathyroïdes. *Thèse Paris*, 1909-1910.
- HASTINGS et MURRAY. — Observations sur des chiens parathyroïdectomisés. *Journ. Biol. Chem.*, 1921, t. 46, p. 223.
- HOAG et RIVKIN. — Traitement de la tétanie infantile par les extraits parathyroïdiens. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 86, p. 1343, 1926.
- HOAG, RIVKIN, WEIGELE et BERLINER. — Effets d'un extrait parathyroïdien actif sur le bilan calcique des nourrissons. *Amer. Journ. Dis. Child.*, juin 1927, p. 910.
- HJORT, ROBINSON et TENDICK. — Sur un extrait obtenu avec les glandes parathyroïdes externes du bœuf capable de donner de l'hypercalcémie chez le chien normal et thyroparathyréoprive. *Journ. Biol. Chem.*, t. 65, 1925, p. 117.
- ISELIN. — Arrêt de la croissance après parathyroïdectomie chez les rats. Contribution à l'étude des fonctions des parathyroïdes chez les jeunes rats. *Deuts. Zeit. f. Chir.*, 1908, t. 93, p. 494.
- KORENCHEVSKY. — Influence de la parathyroïdectomie sur le squelette d'animaux normalement nourris et sur le rachitisme et l'ostéomalacie résultant de régimes déficients. *Journ. of Pathol. a. Bacteriol.*, t. 25, n° 3, p. 366, 1922.
- KUMMER. — Du rôle du calcium dans la tétanie. *Presse Médicale*, 27 oct. 1920, p. 765.

- LANGERON, DECHAUME, DELORE et JEANNIN. — Tétanie et parathyroïdite syphilitique. *Presse médicale*, 19 janvier 1927.
- LANGE. — Greffes parathyroïdiennes chez les enfants tétaniques. *Monats. f. Kind.*, t. 18, n° 4, 1920, p. 328.
- LESTOCQUOY. — Contribution à l'étude du métabolisme du calcium dans la tétanie. *Thèse Paris*, 1924.
- LÆB. — Calcium, perméabilité et irritabilité. *Journ. Biol. Chem.* 1915, t. 23, p. 423.
- Sur les différents effets des ions sur la contraction rythmique myogène et neurogène de tissus embryonnaire et musculaire. *Amer. Journ. Phys.*, 1900.
- LUCKARDT et GOLDBERG. — Conservation de la vie de chiens parathyroïdectomisés par l'administration buccale de lactate de calcium. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, janvier 1923, t. 80, p. 79.
- MAC COLLUM et VOGTLIN. — Relations des parathyroïdes avec le métabolisme du calcium et la nature de la tétanie. *Journ. of exp. med.*, tome II, n° 4, 1909, p. 118.
- MOREL. — Les parathyroïdes dans l'ostéogénèse. *Soc. de Biol.*, 1909, p. 780.
- Parathyroïdes, tétanie et traumatismes osseux. *Journ. de phys. et pathol. générales*, 1911, p. 542.
- Les parathyroïdes, Hermann, Paris, 1912.
- La greffe parathyroïdienne. *Arch. génér. de chir.*, 1912, p. 512.
- PAPPENHEIMER et MINOR. — Hyperplasie des parathyroïdes dans le rachitisme humain. *Journ. méd. rec.*, 1920, tome 13, p. 391.
- PARHON et URECHIE. — Influence des sels de calcium sur l'évolution de la tétanie expérimentale. VII^e Congrès des aliénistes et neurologistes de langue française, Genève, 1907.
- RATHERY et KOURILSKY. — Les injections intra-veineuses de chlorure de calcium dans la tétanie. *Soc. Méd. des Hôp.*, 9 nov. 1923.
- RITTER. — Etat des parathyroïdes dans le rachitisme et d'autres maladies osseuses. *Frankf. zeits. f. pathol.*, tome 24, 1920, p. 137.
- ROHMER. — Le rôle des substances minérales dans la pathogénie et le traitement de la tétanie infantile. *Soc. de pédiatrie*, 16 mai 1922.

- Recherches cliniques sur la pathogénie et le traitement de la tétanie du nourrisson. *Journ. de Méd. de Paris*, tome 41, 1922, p. 647.
- ROUILLARD. — Pathogénie de la tétanie. *Presse Méd.*, 26 sept. 1923, p. 820.
- SAINTON. — Le traitement de la tétanie chronique post-opératoire par les injections intra-veineuses de chlorure de calcium et les injections d'extraits parathyroïdiens à hautes doses. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 nov. 1923, p. 1576.
- SALVESEN. — Recherches sur la physiologie des parathyroïdes. *Acta med. scand.*, 1923, tome 6, p. 5.
- Fonctions des parathyroïdes. *Journ. biol. chem.*, 1923, tome 56, p. 443.
- SAUER. — Sur le rachitisme tardif et ses relations avec les glandes endocrines. *Deuts. zeits. f. chir.*, tome 162, n° 5 et 6, pages 356 et 372, 1921.
- SNELL. — Traitement d'un cas de tétanie par l'extrait parathyroïdien. *Journ. amer. med. assoc.*, tome 85, page 1632, 1925.
- TREMOLLIÈRES, OLIVIER, HUGUENIN et HERAUX. — Sur un cas d'ostéomalacie accompagné de lésions chroniques du corps thyroïde et d'adénomes parathyroïdiens. *Journ. méd. français*, oct. 1925.
- TURPIN. — La tétanie infantile. Recherches cliniques et expérimentales. *Thèse Paris*, 1925 (bibliographie importante).
- Extrait parathyroïdien et calcémie. *Presse Méd.*, 11 juillet 1925.
- WORINGER. — Hypocalcémie et spasmophilie. *Arch. de méd. des enfants*, décembre 1923, p. 713.

THYROÏDE

- BERNHEIM-KARRER. — Rachitisme et myxœdème congénital. *Jahrb. f. kinderh.*, tome 105, n° 3, et tome 55, n° 31, 1924.
- BIRCHER. — Action de l'opothérapie thyroïdienne sur la croissance osseuse normale. *Arch. f. klin. chir.*, tome 91, p. 554.
- CASTEX et SCHTEINGART. — Calcémie et thyroïde. *Soc. de biol.*, 5 nov. 1925, p. 1636.

- CLAUDE et ROUILLARD. — Rachitisme et dystrophies osseuses observées chez de jeunes animaux nés de procréateurs éthyroïdés. *Presse méd.*, 21 mars 1914, p. 221.
- GOLDNER. — Histophysiologie de la thyroïde au cours de l'évolution des fractures. *Soc. de biol.*, 1925, p. 725.
- HAUSHALTER et JEANDELIZE. — Athérome de l'aorte chez une myxœdémateuse âgée de 13 ans. *Soc. de biol.*, 21 avril 1907.
- HEUBNER. — Quelques recherches sur l'efficacité des extraits thyroïdiens dans le rachitisme. *Berl. klin. woch.*, 1896, n° 31.
- HOENNICKE. — Sur l'existence de l'ostéomalacie. *Berl. klin. woch.*, 1904.
- HUTINEL. — Glandes endocrines et dystrophies osseuses. *Arch. de méd. des enfants*, 1918, p. 505.
- JEANDELIZE. — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne. *Thèse Nancy*, 1902.
- LÉVI et ROTSCCHILD. — Intestin thyroïdien et ion calcium. *Soc. de biol.*, 27 avril 1907, p. 709.
- LORTAT-JACOB et SABAREANU. — Pathogénie de l'athérome artériel et thyroïdectomie. *Soc. de biol.*, 19 nov. 1904, p. 444.
- MEYNIER. — Action de l'opothérapie thyroïdienne dans le rachitisme. *Monats. f. kinderh.*, tome 4, p. 453.
- MIESOWICZ. — Sur le rachitisme tardif. *Wien. klin. woch.*, 1908, n° 27.
- MOURIQUAND, MICHEL et SANYAS. — Extrait thyroïdien et lésions de carence expérimentale. *Soc. de biol.*, 15 janvier 1923.
- PARHON. — L'influence de la thyroïde sur le métabolisme du calcium. *Soc. de biol.*, 13 mars 1912, p. 620.
- PARHON et URECHIE. — Chlorure de calcium dans l'eczéma. *Soc. de biol.*, 16 nov. 1907, p. 457.
- PARHON, DUMITRESCO et NISSIPESCO. — Recherches sur la teneur en calcium des centres nerveux des animaux thyro-parathyroïdectomisés. *Société de biol.*, 8 avril 1909, p. 792.
- PLAUCHU et LAURENT. — Troubles d'ossification chez un fœtus né d'une mère ayant subi une thyroïdectomie partielle. *Lyon Méd.*, 1908, p. 426.

TOLOT et SARVONAT. — Ostéomalacie et goître exophtalmique (L'ostéomalacie est-elle une maladie thyroïdienne ?) *Revue de médecine*, 1906, p. 445.

OVAIRE

BLANCHETIERRE. — Teneur du sang en sodium, potassium et calcium après ovariectomie et à la ménopause. *Soc. de biol.*, 21 fév. 1925, p. 491.

BLAIR BELL. — Problèmes sexuels chez les femmes, 1922, p. 35.

BUSTOS MORON et MAZZOCCO. — Le calcium sérique dans les états gravidique et puerpéral. *Soc. de biol.*, 1921, p. 692.

DALSACE et GUILLAUMIN. — Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme du Ca et du P. *Soc. de biol.*, 14 nov. 1925, p. 1209.

LAMBERT. — Influence de la castration ovarienne sur la nutrition. *Soc. de biol.*, 1903, p. 231.

LERICHE. — Traitement de certaines douleurs osseuses et musculaires consécutives à la castration (faux rhumatismes par carence). *Journ. de méd. de Lyon*, 5 janvier 1925.

LORTAT-JACOB et SABAREANU. — Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimental. *Soc. de biol.*, 1905, p. 583.

MALAMUD et MAZZOCCO. — La calcémie des femmes réglées ou en ménopause. *Soc. de biol.*, 1923, p. 393.

RICHON et JEANDELIZE. — Effets de l'ovariectomie sur la croissance chez le lapin. *Soc. de biol.*, 1907, p. 756.

SAGGIO. — Rapport entre les échanges phosphorés et les modifications du squelette chez les mâles castrés. *Soc. de biol.*, 1906, p. 515.

SCHABAD. — Les échanges dans l'ostéogénèse imparfaite. *Zeits. f. Kinderheilk.*, 22 juin 1914, p. 230 à 265.

UNTERHILL et DIMICK. — Métabolisme des sels anorganiques dans le sang pendant la grossesse, en particulier du calcium. *Journ. biol. chem.*, tome 58, 1923, p. 133.

THYMUS

BASCH. — Contribution à la physiologie et à la pathologie du thymus. *Jahrb. f. Kinderh.*, 1906, tome 64, p. 284.

- GYORGY et VOLLMER. — Action des hormones sur le rachitisme. *Monats. f. kinderh.*, tome 28, n° 5, p. 436, 1924.
- KLOSE et VOGT. — Etude clinique et biologique des extraits thymiques. *Bruns. Beitr.*, tome 69, p. 1.
- KRAUTWIG. — Thymus et rachitisme. *Jahrb. f. kinderh.*, tome 54.
- MACCIOTTA. — Etudes sur la tétanie. Rôle du thymus. *Policl. scz. med.* N° 12, 1925.
- MARANON. — Les glandes à sécrétion interne et leur action sur la nutrition. Madrid, 1916.
- MATTI. — Recherches sur l'action expérimentale de la thymectomie. *Mitt. grenzgeb.*, tome 24.
- MATTI. — Physiologie et pathologie du thymus. *Ergeb. der inn. med. u. kinderh.*, tome 10, 1913, p. 1.
- MENDEL. — Thymus et rachitisme. *Munch. med. woch.*, 1902, n° 4.
- STOELTZNER et LISSAUER. — Traitement du rachitisme par les extraits thymiques. *Zeits. f. kinderh.*, tome 50.

VITAMINE ET HUILE DE FOIE DE MORUE

- BILLS. — Résistance de la substance anti-rachitique de l'huile de foie de morue aux réactifs. *Journ. biol. chem.*, tome 64, 1925, p. 1.
- DE BUYS et VON MEYSENBUG. — Les effets de l'administration empirique de l'huile de foie de morue sur le développement du rachitisme chez l'enfant au sein. *Amer. journ. dis. child.*, sept. 1924, p. 329.
- DUBIN. — Action anti-rachitique de l'huile de foie de morue. Comparaison entre l'huile fraîche et les extraits d'huile. *Amer. journ. dis. child.*, juillet 1925, p. 72.
- FLAMINI. — Considérations et expériences sur l'action de la vitamine anti-rachitique de l'huile de foie de morue sur l'organisme infantile. *La Pediatria*, tome 34, n° 12, 1926.
- FUNK. — La vitamine, sa signification physiologique et pathologique. Wiesbaden, 1914.
- Essai de classification des vitamines. *Bull. soc. chim. biol.*, 1925, p. 1017.
- GOLDBLATT. — Etudes de la relation entre la quantité de vitamine lipo-soluble dans le régime et le degré de calci-

- fication des os et le développement du rachitisme expérimental chez les rats. *Bioch. journ.*, tome 17, n° 2, p. 298, 1923.
- GUY. — Histoire de l'huile de foie de morue comme remède. *Amer. journ. dis. child.*, août 1923, tome 26, p. 112.
- HART, STEENBOCK et HOPPERT. — Facteurs diététiques influençant l'assimilation du calcium. *Journ. biol. chem.*, 1921, tome 48, p. 33.
- HESS. — Le rôle clinique du facteur liposoluble en relation avec le rachitisme. *Journal amer. med. assoc.*, 1920, tome 74, p. 217.
- HESS et WEINSTOCK. — Effets anti-rachitiques de l'huile de foie de morue donnée pendant la grossesse et la lactation. *Amer. journ. dis. child.*, janvier 1924, p. 1.
- HESS, MAC CANN et PAPPENHEIMER. — Rachitisme expérimental chez les rats. Inefficacité de la carence en vitamine A. *Journ. biol. chem.*, 1925, t. 47, p. 395.
- HESS et UNGER. — Rôle clinique de la vitamine liposoluble. Ses relations avec le rachitisme. *Journ. amer. med. assoc.*, janvier 1924, tome 74, p. 217.
- Le régime des mères noires dans la ville de New-York. *Journ. amer. med. assoc.*, 1918, p. 900.
- HESS et WEINSTOCK. — Action sur le rachitisme du régime de la mère pendant la grossesse et la lactation. *Journ. amer. med. assoc.*, 1924, tome 83, p. 1558.
- HESS et UNGER. — Régimes du nourrisson et leurs relations avec le développement du rachitisme. *Proc. of the soc. for exp. biol. and med.*, 1920, tome 17, p. 220.
- HIGIER. — Sur une épidémie d'ostéo-arthropathie, d'ostéomalacie, d'ostéoporose et de rachitisme tardif survenus comme conséquences d'avitaminose pendant la guerre. *Gaz. Hôp.*, 96, n° 77, p. 1235, 1923.
- HOLT et FALES. — Absorption du calcium chez l'enfant avec un régime pauvre en graisse. *Amer. journ. dis. child.*, mars 1923, p. 247.
- LESNE et SIMON. — Les propriétés anti-rachitiques de l'huile de foie de morue. *Acad. des Sciences*, 7 juin 1926.
- LESNE et VAGLIANO. — De l'influence du lait de femme sur le rachitisme expérimental. *Soc. de biol.*, 91, N° 22, p. 143, 1924.

- Différenciation de la vitamine A et du facteur anti-rachitique. *Acad. des Sciences*, 1923, tome 177, p. 711.
- Production d'un lait de vache doué de propriétés anti-rachitiques. *Acad. des Sciences*, 1924, p. 539.
- LIEUX. — Le rachitisme est-il une maladie par carence. *Thèse* Lyon, 1922.
- MAC COLLUM, SIMMONDS, SHIPPLEY et BECKER. — Etudes sur le rachitisme expérimental. La vitamine D passe-t-elle dans le lait ? *Amer. journ. dis. child.*, février 1927, p. 230.
- Démonstration expérimentale de l'existence d'une vitamine qui favorise la fixation du calcium. *Journ. biol. chem.*, 1922, p. 293.
- MAC COLLUM, SHIPLEY, SIMMONDS et PARK. — Etudes expérimentales sur le rachitisme. Y a-t-il une substance autre que le liposoluble associée à certaines graisses qui joue un rôle important dans le développement osseux ? *Journ. biol. chem.*, 1922, p. 5.
- MELLANBY. — Rachitisme expérimental. *Lancet*, 9 et 15 mars 1919.
- Sur la part du facteur accessoire dans la production du rachitisme expérimental. *Proc. phys. soc.*, janvier 1918.
- Nouvelle démonstration de la part jouée par le facteur liposoluble A dans l'étiologie du rachitisme. *Proc. phys. soc.*, 1919, tome 53.
- Rachitisme expérimental. *Med. res. coun. special rep. series*. N° 61, 1921.
- MOURIQUAND, LEULIER et MICHEL. — Dosage du P et du Ca du tissu osseux et des dents des animaux soumis à l'avitaminose C. *Soc. de biol.*, 19 janv. 1925, p. 269.
- MOURIQUAND et MICHEL. — De l'action de certains aliments gras sur le métabolisme osseux. Adjuvants et antagonistes de la substance anti-scorbutique. *Soc. de biol.*, 27 mai 1922.
- Sur les conditions expérimentales d'action de l'huile de foie de morue. Son pouvoir ostéo-dystrophique, en présence d'un régime déficient. *Académie des Sciences*, 1923, tome 176, p. 338.

- MOURIQUAND, MICHEL et RAVAUULT. — Données anciennes et récentes sur l'huile de foie de morue. Son action dans les dystrophies osseuses de l'enfant. *Journ. de Méd. de Lyon*, 1923, p. 105.
- OSBORNE et MENDEL. — Influence de l'huile de foie de morue et de certaines autres graisses sur la croissance. *Journ. biol. chem.*, 1914, tome 17, page 401.
- PAPPENHEIMER. — Modifications anatomiques observées pendant la guérison du rachitisme expérimental du rat sous l'influence de l'huile de foie de morue et de ses dérivés actifs. *Journ. exp. méd.*, 1922, tome 36, p. 335.
- PARK, POWERS et GUY. — Une preuve de l'action régulatrice de l'huile de foie de morue sur le métabolisme du Ca et du P. *Amer. journ. dis. child.*, août 1923, tome 26, p. 103.
- POULSSON. — De la vitamine A et de l'huile de foie de morue. *Presse méd.*, 13 février 1924, p. 145.
- ROGER, BINET et VAGLIANO. — Action des graisses du poumon sur la fixation du calcium. *Soc. de biol.*, 5 juillet 1924, p. 357.
- SABATINI. — Contribution à l'étude clinique et expérimentale de la guérison du rachitisme par l'extrait d'huile de foie de morue préparé selon la méthode de Zucker. *Policlinico* (Sez. pratica) 1926.
- SCHABAD. — L'huile de foie de morue phosphorée dans le traitement du rachitisme. Son influence sur le métabolisme calcique. *Therapie der gegenwart.*, juin 1908.
- SHIPLEY, PARK, MAC COLLUM, SIMMONDS et PARSONS. — Effets de l'huile de foie de morue administrée à des rats atteints de rachitisme expérimental. *Journ. biol. chem.*, 45, 1920, p. 343.
- SHIPLEY, PARK, MAC COLLUM et SIMMONDS. — La fonction des facteurs organiques en particulier dans l'huile de foie de morue. *Trans. of the amer. ped. soc.*, 22^e session, 2 juin 1921.
- SIMON. — Huile de foie de morue et rachitisme expérimental. *Thèse Paris*, 1926.
- STEENBOCK, JONES et HART. — Vitamine liposoluble. Résistance du facteur anti-rachitique à la saponification. *Journ. biol. chem.*, 1923, tome 58, p. 383.

- STEENBOCK et NELSON. — Non précipitabilité des facteurs anti-xérophthalmique et anti-rachitique de l'huile de foie de morue par la digitonine. *Journ. biol. chem.*, 1925, tome 64, p. 299.
- STOELTZNER. — Le rachitisme comme avitaminose. *Munch. med. woch.*, 1921, p. 1481.
- WATANABE. — Recherches expérimentales sur l'influence des avitaminoses sur la guérison des fractures. *Virchow's Archiv.*, tome 251, 1924 p. 281,
- WILSON. — Influence de l'administration empirique de l'huile de foie de morue dans la prophylaxie du rachitisme du nourrisson. *Amer. Journ. dis. child.*, mai 1926, p. 603.
- ZUCKER. — Observations sur la chimie de l'huile de foie de morue. *Proc. soc. f. exp. biol. a. med.*, tome 20, n° 3, p. 136.

RAYONS ULTRA-VIOLETS

- AIMES — L'héliothérapie. *Thèse Montpellier*, 1913.
- ARMAND-DELLILLE. — Le rôle de la lumière solaire dans la prophylaxie et le traitement du rachitisme. *Presse médicale*, 17 fév. 1923, p. 159.
- BETHKE, KENNARD et KUK. — Etudes sur la nutrition des poullets pendant la croissance. Rapports entre la lumière solaire et le trèfle frais et la faiblesse des membres inférieurs. *Journ. biol. chem.*, 1925, tome 63, p. 377.
- BUCHOLZ. — Sur le traitement par la lumière du rachitisme. *Deuts. naturf. u. aertzte*, 1904.
- CLARK. — Effets des rayons U.-V. sur l'état du calcium sanguin. *Amer. journ. Hyg.*, 1923, n° 2, p. 481.
- COLIN. — Des Rayons U-V. dans le traitement des retards de la marche. *Thèse Lyon*, 1927.
- FEER. — L'efficacité du climat d'altitude sur les maladies infantiles. *Schweiz. med. woch.*, 1921, n° 1, p. 437.
- DE GENNES. — Le traitement du rachitisme par la lumière. *Thèse Paris*, 1924. (Bibliographie.)
- HENDERSON. — Les effets des irradiations et du régime sur le métabolisme du Ca et du P. *Bioch. journ.*, tome 19, p. 52, 1925.
- HESS et UNGER. — Une interprétation des variations saisonnières du rachitisme. *Amer. Journ. dis. child.*, août 1921, p. 186.

- HESS, UNGER et PAPPENHEIMER. — Prophylaxie du rachitisme chez les rats par exposition à la lumière solaire. *Journ. biol. chem.*, 1922, tome 50, p. 77.
- HESS et UNGER. — La guérison du rachitisme infantile par la lumière artificielle et par le soleil. *Proc. of the soc. for exp. biol. a. med.*, 1921, tome 18, p. 298.
- HESS et GUTMAN. — La guérison du rachitisme infantile par le soleil démontrée par les modifications chimiques du sang. *Proc. of the soc. biol. a. med.*, 1921, p. 31, tome 19.
- HESS et UNGER. — Guérison du rachitisme infantile par le soleil. *Journ. of the american med. assoc.*, 1921, tome 77, p. 39.
- Emploi de la lampe à filament de charbon dans la prophylaxie et le traitement du rachitisme. *Journ. of the american med. assoc.*, 1922, tome 78, p. 1596.
- HESS. — Expériences sur l'action de la lumière et ses rapports avec le rachitisme. *Amer. journ. dis. child.*, octobre 1924, tome 28, p. 517.
- HESS et WEINSTOCK. — Etude des rayons lumineux et de leurs rapports avec le rachitisme. *Journ. amer. med. assoc.*, tome 80, p. 687, 1923.
- HULDCHINSKY. — Guérison du rachitisme par la lumière artificielle. *Deutsch. med. woch.*, tome 45, p. 712, juin 1919.
- KRAMER et HOWLAND. — L'irradiation ultra-violette dans le rachitisme. *Amer. journ. dis. of child.*, tome 24, 1922.
- KRAMER, CASPARIS et HOWLAND. — R. U.-V. dans le rachitisme. Effets sur la concentration du Ca et du P inorganique du sérum. *Amer. journ. dis. child.*, juillet 1922, p. 20.
- LESNE, DE GENNES et GUILLAUMIN. — L'action de la lumière sur les variations de la calcémie chez les rachitiques. *Académie des Sciences*, 23 juillet 1923.
- Etude de la phosphatémie chez les rachitiques et ses variations sous l'influence des Rayons U.-V. *Académie des Sciences*, 26 nov. 1923.
- LESNE, TURPIN et ZIZINE. — De l'influence des irradiations lumineuses sur la teneur en Ca d'un organisme normal en voie de croissance. *Soc. de biol.*, 20 déc. 1924.
- MAC COLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY et PARK. — Effets du confinement dans la guérison du rachitisme. *Bull. John Hopk. Hosp.*, janvier 1922, tome 33, p. 31.

- MARFAN. — Rachitisme et lumière. *Presse médicale*, 1925, tome 1, p. 97.
- MARFAN et DORLENCOURT. — Traitement du rachitisme par les Rayons U.-V. *Soc. de pédiâtrie*, 20 nov. 1923.
- MARFAN, DORLENCOURT et TURQUETY. — Consolidation rapide du craniotabès sous l'influence des Rayons U.-V. *Soc. de Péd.*, 17 juin 1924.
- MORITZ. — Action des R. U.-V. sur le Ca sanguin. *Journr. biol. chem.*, tome 64, p. 81, 1925.
- MOURIQUAND et BERNHEIM. — Le traitement des retards de la marche par les R. U.-V. *Lyon méd.*, 31 oct. 1926.
- MOURIQUAND et BERTOYE. — Rayons U.-V. et chute pondérale. *Lyon méd.*, 30 août 1925.
- MOURIQUAND, BERNHEIM et Mlle THÉOBALT. — Sur le pouvoir anti-rachitique de la lumière de Wood. *Acad. des Sciences*, 14 juin 1926.
- NEVE. — L'étiologie du rachitisme. *Brit. med. journal*, 1919, p. 518.
- ORR, MAYER et HENDERSON. — Effets de la lumière U.-V. sur le métabolisme minéral de l'animal en lactation. *Bioch. journ.*, tome 19, p. 569, 1925.
- ORR, HOLT, WILKINS et BOONE. — Le métabolisme du Ca et du P dans le rachitisme et l'influence des R. U.-V. *Amer. journ. dis. child.*, octobre 1923, p. 362.
- PONCET. — L'héliothérapie. *Comm. Acad. de Méd.*, 15 oct. 1912.
- POWERS, PARK, SHIPLEY, MAC COLLUM et SIMMONDS. — Prophylaxie du rachitisme du rat par le soleil. *Journ. amer. med. assoc.*, 21 janvier 1922, tome 78, p. 159.
- Prophylaxie du rachitisme du rat par la lampe de quartz à vapeurs de mercure. *Bull. John Hopk. Hosp.* Avril 1922, tome 33, p. 125.
- RACZYNSKI. — Recherches expérimentales sur la carence solaire comme cause du rachitisme. *Assoc. intern. de péd.*, 1912, p. 308.
- RIESENFELD, HANDELMAN et ROSE. — Le P inorganique du sang du nouveau-né. Ses variations saisonnières et ses relations avec le rachitisme. *Amer. journ. dis. child.*, novembre 1925.
- ROLLIER. — La cure de soleil. Baillière, Paris, 1925.

- ROTHMANN et CALLENBERG. — Recherches sur la physiologie de l'action de la lumière. *Klin. woch.*, 17 sept. 1923, p. 1751.
- SCHULTZER. — Le métabolisme du P et du Ca chez de jeunes rats soumis au régime rachitigène riche en Ca, sous l'influence des U.-V., de l'huile de foie de morue et des phosphates. *Soc. de biol.*, 1925, p. 1005.
- VIGNARD, MOURIQUAND, CHASSARD et BERNHEIM. — Influence des R. U.-V. sur la précipitation du calcium dans les os rachitiques. *Lyon méd.*, 1923, p. 1021.
- WORINGER. — L'action des R. U.-V. sur la calcémie du nourrisson. *Soc. de biol.*, 27 avril 1923, p. 1160.
- L'action de la lumière sur l'organisme. *Méd. infantile*, mai 1924.
- La carence solaire dans la première enfance. *Presse méd.*, 7 nov. 1923.

ALIMENTS IRRADIÉS

- ALLODI. — La régénération de l'os pendant l'administration d'huile irradiée. *Ras. internaz. di clinica e terapia*, VII^e année, n° 7, p. 458, juillet 1927.
- DE GENNES. — Le traitement du rachitisme par les aliments irradiés. *Presse méd.*, n° 72, 9 sept. 1925.
- GYORGY. — Recherches thérapeutiques sur l'action du lait irradié dans le rachitisme. *Klin. woch.*, 4 juin 1925.
- HESS et WEINSTOCK. — Propriétés anti-rachitiques acquises par des liquides inertes sous l'influence des irradiations U.-V. *Proc. soc. exp. biol. a. med.*, 1924, tome 22, p. 5.
- *Proc. soc. exp. biol. a. med.*, 1925, tome 22, p. 319. — *Journ. biol. chem.*, tome 62, p. 301, 1924. — *Journ. biol. chem.*, tome 63, p. 297, 1925.
- Valeur anti-rachitique du cholestérol et du phytostérol irradiés. *Journ. biol. chem.*, tome 64, p. 181, 1925. — *Journ. biol. chem.*, tome 64, p. 193, 1925. — *Journ. biol. chem.*, tome 66, p. 145, 1925. — *Journ. biol. chem.*, tome 67, p. 413, 1926. — *Journ. biol. chem.*, tome 70, p. 123, 1926.
- HESS, WEINSTOCK et HEHMAN. — Huile activée par irradiation. Séparation des fractions anti-rachitique et inactive. *Proc. soc. exp. biol. a. med.*, tome 22, p. 76 et 227, 1924.

- HESS, WEINSTOCK et HEHMAN. — Valeur anti-rachitique du cholestérol et du phytostérol irradiés. *Journ. biol. chem.*, tome 63, p. 305, 1925.
- HESS et SHERMAN. — Comparaison entre le cholestérol irradié et non irradié dans l'inhibition de l'action hémolytique de la digitonine. *Proc. soc. exp. biol. a. med.*, tome 23, p. 169, 1925.
- HOTTINGER. — Le lait irradié dans le traitement du rachitisme. *Praxis*, n° 50, 14 déc. 1926. *Schweiz. med. woch.*, 1926, n° 8.
- NITZESCU, POPOVICIU et DENS-GOETZ. — Contribution à l'isolement de la fraction anti-rachitique du cholestérol irradié par les R. U.-V. *Bull. de la Soc. biol.*, tome 9, n° 2, page 126, fév. 1927.
- NITZESCU et POPOVICIU. — L'action sur le rachitisme expérimental des fractions de cholestérol irradié obtenues soit par cristallisation, soit par précipitation à l'aide de la digitonoside. *Soc. de biol.*, 27 mars 1926, p. 1301.
- STEENBOCK et BLACK. — Acquisition de propriétés calcificatrices d'un régime par exposition aux R. U.-V. *Journ. biol. chem.*, tome 61, p. 405, 1924.
- STEENBOCK et NELSON. — Acquisition de propriétés calcificatrices d'un régime rachitigène par les R. U.-V. *Journ. biol. chem.*, tome 62, p. 209, 1924.
- STEENBOCK et DANIELS. — Aliments irradiés. *Journ. amer. med. assoc.*, 11 avril 1925, p. 1093.

ANTIFIXATEURS

- DENIS et MINOT. — Effets de l'ingestion de sels calciques sur la calcémie. *Journ. biol. chem.*, tome 41, p. 357, 1920.
- FLOOD. — Bilan calcique avec l'acide lactique. *Amer. journ. dis. child.*, octobre 1926, p. 550.
- FRITSCH. — Contribution à l'étude de la chaux dans l'organisme spécialement dans ses rapports avec la pathogénie de l'artério-sclérose. *Thèse Nancy*, 1909.
- KELLY. — L'influence de petites quantités d'iodure de K sur l'assimilation du P et du Ca chez le porc en voie de croissance. *Bioch. journ.*, tome 19, p. 559, 1925.
- KORENCHEVSKY et CARE. — Effets du glycérophate de Ca sur le squelette des rats à un régime déficient seulement en liposoluble. *Bioch. journ.*, tome 19, p. 101, 1925.

- LEHNERDT. — Sur la substitution du calcium par le strontium dans le système osseux. *Zeits. z. path. anat. u. z. allg. path.*, tome 17, p. 267, 1910.
- MASON. — Note sur l'absorption des sels calciques chez l'homme. *Journ. biol. chem.*, tome 47, p. 3, 1921.
- PAGANI-CESA. — Traitement du rachitisme par le lactate de strontium. *La clinica pediatria*, février 1927, p. 207.
- ROHMER. — Rôle des substances minérales dans la pathogénie et le traitement de la tétanie du nourrisson. *Soc. de Péd.*, 16 mai 1922.
- ROHMER et ALLIMANT. — L'action du chlorure de calcium et du phosphate de soude sur le métabolisme du Ca et du P. *Arch. de méd. des enfants*, 1924, p. 21.
- SALVESEN. — Effets de l'administration de sels calciques sur la composition inorganique du sang. *Journ. biol. chem.*, 1924, p. 327.
- SHIPLEY, PARK, MAC COLLUM, SIMMONDS et KINNEY. — Effets de l'administration du strontium sur la structure histologique des os en voie de croissance. *Bull. John. Hopk. Hosp.*, juin 1922, tome 33, p. 216.
- WORINGER. — Hypocalcémie et spasmodophilie. *Arch. de méd. des enfants*, déc. 1923.

THÉORIES DE LA CALCIFICATION

- ACKERSON, BLISH et MUSSEHL. — Etude du P, du Ca et de la réserve alcaline du sang de poulets normaux et rachitiques. *Journ. biol. chem.*, tome 63, p. 75, 1925.
- BINET et BLANCHETIERRE. — Recherches sur la calcémie. L'influence de la traversée pulmonaire sur le Ca sanguin. L'hypercalcémie asphyxique. *Soc. de Biol.*, 18 juillet 1925, p. 511.
- BLUM, DELAVILLE et VAN CAULAERT. — Sur la pathogénie du rachitisme. Rapport entre les phénomènes d'ossification et de décalcification et l'état physico-chimique du sang. *Presse méd.*, 17 juin 1925.
- Recherches sur la composition minérale du sang dans un cas d'ostéomalacie. *Soc. de biol.*, 4 juillet 1924, p. 599.
- BLUM, DELAVILLE et VAN CAULAERT. — Relations entre l'acidose et l'état du calcium du plasma. *Soc. de biol.*, 21 nov. 1924, p. 1291.

- Action du CO² in vitro sur la Ca ultra-filtrable dans le plasma, *Soc. de biol.*, 21 nov. 1924, p. 1292.
- Contribution à l'étude de la pathogénie du rachitisme. *Soc. de biol.*, 9 janv. 1925, p. 184.
- Sur les rapports entre l'état physico-chimique des humeurs et les phénomènes d'ossification et de décalcification. *Soc. de biol.*, 9 janv. 1925, p. 183.
- BREHME et GYORGY — Calcification des tissus animaux. *Bioch. zeits.*, tome 157, p. 243, 1925.
- BUDDE. — Calcification des tissus animaux. *Bioch. zeits.*, tome 157, p. 253, 1925.
- CRETIN. — Les phases de l'imprégnation calcaire dans le tissu osseux. *Bulletin d'histologie*, 1924, p. 334.
- DELORE. — Facteur acide-base et tuberculose pulmonaire. Etude physiologique du terrain dans la tuberculose. *Thèse de Lyon*, 1926. (Bibliographie.)
- FRENDENBERG et GYORGY — La marche de la calcification dans le développement des os. *Erg. der inn. Med. und kinderh.*, tome 24, p. 17, 1923.
- Sur la calcification des tissus animaux. *Bioch. zeits.*, t. 147, p. 191, 1924.
- GOEBEL. — L'ostéomalacie envisagée comme acidose de l'organisme. (Cité *Presse méd.*, 12 mars 1927, page 38).
- GYORGY. — Elimination urinaire des acides dans le rachitisme. Influence thérapeutique de l'huile et des rayons. *Zeits. f. d. Ges. exp. med.*, tome 38, p. 9, 1923.
- Le traitement calcique de la tétanie est un traitement acidifiant. *Klin. woch.*, tome 28, p. 1399, 1922.
- HOLT, LA MER et CHOWN. — Recherches sur la calcification. *Journ. biol. chem.*, tome 64, 1925, p. 509.
- KLOTZ. — Le rachitisme. *Erg. der inn. med. und kinderh.*, tome 24, 1923.
- ORR, HOLT, WILKINS et BOONE. — Relations entre le phosphore et le Ca du régime et l'absorption de ces éléments par l'intestin. *Amer. journ. dis. child.*, nov. 1924, p. 574.
- PRICE. — Etudes sur le métabolisme du calcium. *Amer. journ. dis. child.*, janvier 1927, p. 78.
- RABL. — Sur le problème de la calcification. *Virchow's Archiv.*, tome 245, p. 542, 1923.

- Recherches expérimentales sur l'ostéoporose et le rachitisme. *Arch. f. klin. chir.*, tome 137, p. 619, 1925.
 - Régénération osseuse, calcium, rachitisme, tétanie, *Virchow's Archiv.*, tome 249, p. 335, 1924.
 - SHIPLEY, KRAMER et HOWLAND. — Calcification d'os rachitiques in vitro. *Amer. journ. dis. child.*, juillet 1925, p. 37.
 - SHOHL. — Effet de la concentration en ions H sur la détermination du calcium. *Journ. biol. chem.*, tome 50, n° 2, février 1922, p. 527.
 - Métabolisme minéral en relation avec l'équilibre acide-base. *Physiol. rev.*, tome 3, n° 4, oct. 1923.
 - ZONDEK. — Les fondements de la calcithérapie. *Erg. des ges. med.*, tome 5, 1924.
-

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	11
Introduction	15
<i>Chapitre premier.</i> — Le rachitisme expérimental	21
<i>Chapitre II.</i> — Action des sels de chaux sur le métabolisme calcique	29
<i>Chapitre III.</i> — L'adrénaline et les extraits sur- rénaux	33
<i>Chapitre IV.</i> — Les parathyroïdes	55
<i>Chapitre V.</i> — La thyroïde	70
<i>Chapitre VI.</i> — Les autres glandes endocrines..	79
<i>Chapitre VII.</i> — Les vitamines et l'huile de foie de morue	89
<i>Chapitre VIII.</i> — Les rayons ultra-violets.....	103
<i>Chapitre IX.</i> — La lumière de Wood	113
<i>Chapitre X.</i> — Les rayons infra-rouges	116
<i>Chapitre XI.</i> — Les aliments irradiés.....	118
<i>Chapitre XII.</i> — Les anti-fixateurs	129
<i>Chapitre XIII.</i> — Mécanisme d'action des fixa- teurs.....	144
<i>Chapitre XIV.</i> — Applications pratiques des don- nées expérimentales.....	155
Conclusions.....	159
Bibliographie	163



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

◦ 42, QUAI GAILLETON ◦

◦ ◦ ◦ ◦ ◦ LYON ◦ ◦ ◦ ◦ ◦



